

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 92

№ 6 (550), 2023

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

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



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»

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

**Никитюк Дмитрий Борисович**, заместитель главного редактора, академик 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 биологических 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 «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» 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)

иностраный член РАН, 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

**Зайцева Нина Владимировна** (Пермь, Россия)

академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»

**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)

член-корреспондент РАН, 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 Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), заместитель президента ФГБУ «Российская академия образования»

**Попова Анна Юрьевна** (Москва, Россия)

доктор медицинских наук, профессор, руководитель Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главный государственный санитарный врач РФ

**Савенкова Татьяна Валентиновна** (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»

**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 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)

**Гильмиярова Ф.Н.** (Самара, Россия)

**Глухов А.И.** (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)

**Полуни В.С.** (Москва, Россия)

**Римарева Л.В.** (Москва, Россия)

**Сазонова О.В.** (Самара, Россия)

**Симоненко С.В.** (Москва, Россия)

**Сон И.М.** (Москва, Россия)

**Сорвачева Т.Н.** (Москва, Россия)

**Сычик С.И.** (Минск, 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)

## Научно-практический журнал «Вопросы питания» № 6 (550), 2023

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](http://www.geotar.ru)

Выпускающий редактор:  
Красникова Ольга, [krasnikova@geotar.ru](mailto:krasnikova@geotar.ru)

Корректор: Макеева Елена

Верстка: Килимник Арина

Подписано в печать: 11.12.2023  
Дата выхода в свет: 20.12.2023

Тираж 3000 экземпляров.  
Формат 60×90<sup>1/8</sup>.  
Печать офсетная. Печ. л. 19.  
Отпечатано в ООО «Фотоэксперт»  
109316, г. Москва,  
Волгоградский проспект, д. 42.  
Заказ №

Цена свободная.

© ООО Издательская группа  
«ГЭОТАР-Медиа», 2023

**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**, Full 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 (Moscow, Russia)

**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 (550), 2023**

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](http://www.geotar.ru)

Desk editor:  
Krasnikova Olga, [krasnikova@geotar.ru](mailto:krasnikova@geotar.ru)

Proofreader: Makeeva E.I.

Layout: Kilimnik A.I.

Signet in print: 11.12.2023  
Publication date: 20.12.2023

Circulation of 3000 copies.  
Format 60×90 1/8.  
Offset printing. 19 sh.  
LLC «Photoexpert»  
109316, Moscow,  
Volgogradsky Prospect, 42.  
Order N

Uncontrolled price.

© GEOTAR-Media Publishing Group,  
2023

**Aleksander I. Archakov** (Moscow, Russia)  
Full Member of Russian Academy of Sciences, Doctor of Biological 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 Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov of the Ministry of Health of the Russian Federation

**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)  
Foreign Member of the Russian Academy of Sciences, 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

**Nina V. Zaitseva** (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)  
Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, 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), Deputy President of The Russian Academy of Education

**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

**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 Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety

**EDITORIAL COUNCIL**

<b>Akimov M.Yu.</b> (Michurinsk, Russia)	<b>Kodentsova V.M.</b> (Moscow, Russia)	<b>Son I.M.</b> (Moscow, Russia)
<b>Bakirov A.B.</b> (Ufa, Russia)	<b>Kuzmin S.V.</b> (Moscow, Russia)	<b>Sorvacheva T.N.</b> (Moscow, Russia)
<b>Bessonov V.V.</b> (Moscow, Russia)	<b>Mazo V.K.</b> (Moscow, Russia)	<b>Sychik S.I.</b> (Minsk, Belarus')
<b>Borovik T.E.</b> (Moscow, Russia)	<b>Pogozheva A.V.</b> (Moscow, Russia)	<b>Turchaninov D.V.</b> (Omsk, Russia)
<b>Gilmiyarova F.N.</b> (Samara, Russia)	<b>Polunin V.S.</b> (Moscow, Russia)	<b>Shabrov A.V.</b> (St. Petersburg, Russia)
<b>Glukhov A.I.</b> (Moscow, Russia)	<b>Rimareva L.V.</b> (Moscow, Russia)	<b>Sharafetdinov Kh.Kh.</b> (Moscow, Russia)
<b>Hensel A.</b> (Berlin, Germany)	<b>Sazonova Olga V.</b> (Samara, Russia)	<b>Sharmanov T.S.</b> (Alma-Ata, Kazakhstan)
<b>Kambarov A.O.</b> (Moscow, Russia)	<b>Simonenko S.V.</b> (Moscow, Russia)	<b>Sheveleva S.A.</b> (Moscow, Russia)

## ОБЗОРЫ

**Беседнова Н.Н., Щелканов М.Ю.,  
Запорожец Т.С., Галкина И.В.,  
Гмошинский И.В., Тутельян В.А.**

Влияние микро- и нанопластика на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и кишечный микробиом

**Козлов А.И., Парфентьева О.И.,  
Гасанов Е.В.**

Влияние экологических факторов на распространенность «экономных генотипов» как предикторов метаболических нарушений

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

Инновационные методы экстракции биологически активных веществ из растительного сырья

**Пырьева Е.А., Сафронова А.И.,  
Гурченкова М.А.**

Анализ мировых трендов использования цельнозерновой продукции в питании населения

**Зайцева Н.В., Зеленкин С.Е., Шур П.З.,  
Суворов Д.В.**

Идентификация потенциальных опасностей и анализ критических контрольных точек производства культивируемого мяса (мяса *in vitro*)

## ГИГИЕНА ПИТАНИЯ

**Федотова М.М., Наумов З.А.,  
Прокопьева В.Д., Кутас У.В.,  
Софронова М.С., Козырицкая Д.В.,  
Камалтынова Е.М., Федорова О.С.**

Медико-социальная оценка качества жизни семьи с ребенком, страдающим пищевой аллергией

## ФИЗИОЛОГИЯ И БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ

**Иванова Г.Т.**

Функциональное состояние брыжеечных артерий при избыточном потреблении жиров у крыс с индуцированным стрептозотоцином диабетом

**Береснева О.Н., Парастаева М.М.,  
Иванова Г.Т., Зарайский М.И.,  
Богданова Е.О., Огнев О.Г., Иванова А.Н.,  
Кучер А.Г.**

Постгеномные и структурные изменения в миокарде крыс Wistar, получавших рацион с высоким содержанием соли

## REVIEW

6 **Besednova N.N., Shchelkanov M.Yu.,  
Zaporozhets T.S., Galkina I.V.,  
Gmoshinski I.V., Tutelyan V.A.**

Effect of micro- and nanoplastics on the gastrointestinal mucosa and intestinal microbiome

18 **Kozlov A.I., Parfenteva O.I.,  
Gasanov E.V.**

The influence of environmental factors on the prevalence of «thrifty genotypes» as predictors of metabolic disorders

28 **Sidorova Yu.S., Petrov N.A., Zorin S.N.,  
Mazo V.K.**

Innovative methods for extracting bioactive compounds from plant materials

38 **Pyrieva E.A., Safronova A.I.,  
Gurchenkova M.A.**

Analysis of global trends in the use of whole-grain products in the nutrition of the population

45 **Zaitseva N.V., Zelenkin S.E., Shur P.Z.,  
Suvorov D.V.**

Identification of potential hazards and analysis of critical control points in cultured meat (*in vitro* meat) production

## HYGIENE OF NUTRITION

54 **Fedotova M.M., Naumov Z.A., Prokopyeva V.D.,  
Kutas U.V., Sofronova M.S., Kozyritskaya D.V.,  
Kamaltynova E.M., Fedorova O.S.**

Medical and social assessment of the quality of life of a family with a child suffering from food allergy

## PHYSIOLOGY AND BIOCHEMISTRY OF NUTRITION

64 **Ivanova G.T.**

Functional state of the mesenteric arteries with high fat intake in rats with streptozotocin-induced diabetes

73 **Beresneva O.N., Parastaeva M.M.,  
Ivanova G.T., Zaraiskii M.I.,  
Bogdanova E.O., Ognev O.G., Ivanova A.N.,  
Kucher A.G.**

Postgenomic and structural changes in the myocardia of Wistar rats fed a high-salt diet

<b>Шипелин В.А., Ригер Н.А., Тимонин А.Н., Гмошинский И.В., Никитюк Д.Б.</b>	83	<b>Shipelin V.A., Riger N.A., Timonin A.N., Gmoshinski I.V., Nikityuk D.B.</b>
Влияние комплекса L-карнитина и ресвератрола на профиль цитокинов и регуляторных белков у крыс в норме и при ожирении		Effect of L-carnitine and resveratrol complex on the profile of cytokines and regulatory proteins in normal and obese rats
<b>Патракеева В.П., Добродеева Л.К., Самодова А.В., Штаборов В.А.</b>	98	<b>Patrakeeva V.P., Dobrodeeva L.K., Samodova A.V., Schtaborov V.A.</b>
Оценка содержания специфических IgG к пищевым антигенам у пациентов с метаболическим синдромом		Evaluation of specific IgG content to nutritional antigens in patients with metabolic syndrome
<b>ЛЕЧЕБНОЕ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ПИТАНИЕ</b>		<b>THERAPEUTIC AND PREVENTIVE NUTRITION</b>
<b>Ших Е.В., Николаева Н.Б., Молчанова Н.Б., Елизарова Е.В.</b>	107	<b>Shikh E.V., Nikolaeva N.B., Molchanova N.B., Elizarova E.V.</b>
Коррекция дисбиоза кишечника как перспективное направление профилактики нейровоспаления и когнитивных нарушений		Correction of gut dysbiosis as a promising direction in the prevention of neuroinflammation and cognitive impairment
<b>Кишилова С.А., Терехова Р.П., Рожкова И.В., Юрова Е.А.</b>	120	<b>Kishilova S.A., Terekhova R.P., Rozhkova I.V., Yurova E.A.</b>
Сравнительная оценка антагонистической активности коллекционных лактобацилл в отношении полирезистентных <i>Klebsiella pneumoniae</i>		Comparative evaluation of the antagonistic activity of collection lactobacilli against the multidrug-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i>
<b>ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ</b>		<b>CHEMICAL COMPOSITION OF FOODSTUFFS</b>
<b>Хомич Л.М., Перова И.Б., Эллер К.И.</b>	128	<b>Khomich L.M., Perova I.B., Eller K.I.</b>
Природные пигменты в соках из овощей и фруктов: содержание антоцианинов, каротиноидов и беталаинов		Natural pigments in fruit and vegetable juices: the content of anthocyanins, carotenoids and betalaines
<b>КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ</b>		<b>SHORT MESSAGE</b>
<b>Боков Д.О., Богачук М.Н., Малинкин А.Д., Назарова В.А., Бессонов В.В.</b>	135	<b>Bokov D.O., Bogachuk M.N., Malinkin A.D., Nazarova V.A., Bessonov V.V.</b>
Оценка сорбции-десорбции экдистерона (20 E) в составе адаптогенных композиций с инулином и функциональными пищевыми ингредиентами на основе шпината и киноа		Study of the sorption-desorption of ecdysterone (20 E) as part of adaptogenic compositions with inulin and functional food ingredients based on spinach and quinoa
<b>Резолюция XVIII Всероссийского конгресса с международным участием «Нутрициология и диетология для здоровьесбережения населения России», посвященного 300-летию Российской академии наук</b>	141	<b>Resolution of the XVIII All-Russian Congress with International Participation “Nutrition Science and Dietetics for the Health Protection of the Russian Population” dedicated to the 300<sup>th</sup> Anniversary of the Russian Academy of Science</b>
<b>ЮБИЛЕЙ</b>		<b>ANNIVERSARY</b>
<b>Кравченко Лидия Васильевна</b> (к 80-летию со дня рождения)	146	<b>Lidiya V. Kravchenko</b> (to the 80 <sup>th</sup> anniversary of the birth)
<b>УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ «ВОПРОСЫ ПИТАНИЯ» ЗА 2023 г.</b>	148	<b>INDEX OF ARTICLES PUBLISHED IN THE JOURNAL «PROBLEMS OF NUTRITION» FOR 2023</b>

**Для корреспонденции**

Запорожец Татьяна Станиславовна – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории респираторных инфекций, заместитель директора по научной работе ФГБНУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова» Роспотребнадзора  
 Адрес: 690087, Российская Федерация, г. Владивосток, ул. Сельская, д. 1  
 Телефон: (423) 244-14-38  
 E-mail: niem\_vl@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-8879-8496>

Беседнова Н.Н.<sup>1</sup>, Щелканов М.Ю.<sup>1-3</sup>, Запорожец Т.С.<sup>1</sup>, Галкина И.В.<sup>2</sup>, Гмошинский И.В.<sup>4</sup>, Тутельян В.А.<sup>4,5</sup>

## Влияние микро- и нанопластика на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и кишечный микробиом

Effect of micro- and nanoplastics on the gastrointestinal mucosa and intestinal microbiome

Besednova N.N.<sup>1</sup>, Shchelkanov M.Yu.<sup>1-3</sup>, Zaporozhets T.S.<sup>1</sup>, Galkina I.V.<sup>2</sup>, Gmoshinski I.V.<sup>4</sup>, Tutelyan V.A.<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 690078, г. Владивосток, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет», 690091, г. Владивосток, Российская Федерация

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный научный центр биоразнообразия наземной биоты Восточной Азии» Дальневосточного отделения Российской академии наук, 690022, г. Владивосток, Российская Федерация

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», 109240, г. Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup> 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

<sup>1</sup> Somov Institute of Epidemiology and Microbiology, 690087, Vladivostok, Russian Federation

<sup>2</sup> Far Eastern Federal University, 690922, Vladivostok, Russian Federation

<sup>3</sup> Federal Scientific Center of the East Asia Terrestrial Biodiversity, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, 690022, Vladivostok, Russian Federation

<sup>4</sup> Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, 109240, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБНУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» Роспотребнадзора по теме НИР «Разработка подходов к совершенствованию и масштабированию эколого-микробиологического мониторинга прибрежных вод дальневосточных морей» (номер государственного учета НИР 122041800151-3).

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

**Вклад авторов.** Концепция исследования – [Беседнова Н.Н.]; сбор данных – Щелканов М.Ю., Галкина И.В.; написание текста – Запорожец Т.С., Гмошинский И.В.; научное редактирование – Тутельян В.А.; утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все авторы.

**Для цитирования:** Беседнова Н.Н., Щелканов М.Ю., Запорожец Т.С., Галкина И.В., Гмошинский И.В., Тутельян В.А. Влияние микро- и нанопластика на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и кишечный микробиом // Вопросы питания. 2023. Т. 92, № 6. С. 6–17. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-6-6-17>

**Статья поступила в редакцию** 03.05.2023. **Принята в печать** 30.10.2023.

**Funding.** The research was carried out within the framework of the state assignment of the Somov Institute of Epidemiology and Microbiology on the topic «Development of approaches to improving and scaling up environmental and microbiological monitoring of coastal waters of the Far Eastern seas» (state research registration number 122041800151-3).

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

**Contribution.** Research concept – [Беседнова Н.Н.]; data collection – Shchelkanov M.Yu., Galkina I.V.; writing the text – Zaporozhets T.S., Gmoshinski I.V.; editing – Tutelyan V.A.; approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

**For citation:** Besednova N.N., Shchelkanov M.Yu., Zaporozhets T.S., Galkina I.V., Gmoshinski I.V., Tutelyan V.A. Effect of micro- and nanoplastics on the gastrointestinal mucosa and intestinal microbiome. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2023; 92 (6): 6–17. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-6-6-17> (in Russian)

**Received** 03.05.2023. **Accepted** 30.10.2023.

*Массовое производство и использование пластмасс привели к повсеместному загрязнению окружающей среды микро- (МП) и нанопластиком (НП). Накапливаясь в экосистемах, микрочастицы полимеров передаются по пищевым цепочкам и попадают в организм человека. Связанные с этим риски для здоровья вызывают серьезную озабоченность и требуют оценки. Входными воротами для МП/НП, поступающих с пищей, является желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Несмотря на устоявшуюся концепцию о токсичности МП/НП, сведения об их реальном воздействии на органы ЖКТ противоречивы.*

**Цель** – установление характера и механизмов влияния НП и МП на слизистую оболочку ЖКТ и кишечный микробиом на основе данных литературы.

**Материал и методы.** Обзор составлен с использованием 90 документов из основных баз данных, включая Web of Science, PubMed, Scopus, Elsevier, Springer и Google Scholar (до марта 2023 г.).

**Результаты.** В исследованиях на животных и на моделях *in vitro* показано, что МП/НП влияют на секрецию слизи, ее реологические характеристики, могут вызывать повышение проницаемости плотных соединений эпителиальных клеток за счет снижения экспрессии белков плотных контактов, входящих в комплекс *zonula occludens 1 (ZO-1)*, *окклюдина* и *клаудина-1*, что способствует проникновению МП через стенку кишки. Различные адсорбционные слои (короны), формирующиеся на поверхности МП как абиотическим путем, так и в ходе транзита по ЖКТ, могут приводить как к усилению, так и к купированию токсичности МП. Биопленки, образующиеся на поверхности МП/НП, создают благоприятные условия для жизнедеятельности патогенных бактерий и горизонтального обмена генами между компонентами биопленки и кишечного микробиома. В экспериментах на животных показана способность МП/НП оказывать негативное влияние на состав микробиоты кишечника и ее ключевые метаболиты, способствуя развитию дисбиоза.

**Заключение.** Большинство исследований по влиянию МП на органы ЖКТ выполнено с использованием модельного объекта – полистирольных микросфер, редко встречающихся на практике. Частым ограничением исследований *in vitro* является несоответствие доз (концентраций) МП тем, которые могут возникать при поступлении МП в организм с пищей. Данные о потенциале воздействия МП и НП на защитный барьер ЖКТ и микробиоту кишечника, полученные в различных экспериментальных условиях, противоречивы. Тем самым доказательства воздействия МП/НП на ЖКТ и кишечную микробиоту человека нуждаются в дальнейшем подтверждении, что впоследствии позволит перейти к выработке комплекса мер, способных обеспечить снижение рисков воздействия МП на здоровье человека.

**Ключевые слова:** нанопластик; микропластик; желудочно-кишечный тракт; проницаемость; токсичность; биопленки; микробиом

*Worldwide production and use of the polymers has led to intensive environmental pollution with micro- and nanoplastics (MP and NP). Accumulating in ecosystems, MP are transmitted through food chains and enter the human body. The associated health risks are of grave concern and require assessment. The main entry gate for MP/NP supplied with food is the gastrointestinal tract (GIT). Despite the well-established concept of MP/NP toxicity, information about their actual effects on the GIT is contradictory.*

**The aim** of the research was to establish the nature and mechanisms of NPs and MPs action on the gastrointestinal mucosa and intestinal microbiome, basing on the literature data.

**Material and methods.** The review was compiled after selecting of 90 documents from major databases including Web of Science, PubMed, Scopus, Elsevier, Springer and Google Scholar (up to March 2023).

**Results.** In animal studies and *in vitro* models, it was shown that MP/NP affect mucus secretion, its rheological characteristics, and can cause an increase in the permeability of tight junctions of epithelial cells by reducing the expression of *zonula occludens protein 1 (ZO-1)*, *occludin* and *claudin-1*, which promotes the penetration of MP through the intestinal wall. Various adsorption layers (coronas) formed on the surface of MPs both abiotically and during transit through the GIT can lead to both increased and reduced toxicity of MPs. Biofilms formed on MP/NP surface create favorable conditions for the activity of pathogenic bacteria and horizontal gene exchange between the components of the biofilm and the intestinal microbiome. Animal experiments have shown an unfavorable effect of MP/NP on the intestinal microbiota and its key metabolites, contributing to the development of dysbiosis.

**Conclusion.** Most data on the effect of MP on the GIT have been obtained using a model object – polystyrene microspheres, which are rarely found in practice. A frequent limitation of the *in vitro* studies is the discrepancy between used doses (concentrations) of MP and those that may occur when MP are consumed with food. Data on the potential impact of MP/NP on the GIT protective barrier and intestinal microbiota obtained under various experimental conditions are contradictory. Thus, evidence of the impact of MP/NP on the GIT and intestinal microbiota of humans needs further confirmation, which will allow us to move on to the development of a set of measures that can reduce the risks of MP exposure to human health.

**Keywords:** nanoplastics; microplastics; gastrointestinal tract; permeability; toxicity; biofilms; microbiome

Непрерывное и с каждым днем увеличивающееся производство пластика приводит к масштабному загрязнению водной и наземной среды его отходами, представляя потенциальную угрозу для здоровья человека, животных и биосферы в целом [1, 2]. В окружающей среде в результате физических, химических и биологических процессов пластик подвергается разрушению с образованием микро- (МП) и нанопластика (НП) [3]. МП представляет собой твердые полимерсодержащие частицы, размеры которых варьируют от 1 мкм до 5 мм, и волокна длиной от 3 мкм до 15 мм, к НП относятся структуры с размером менее 1 мкм [3].

Основной путь экспозиции человека МП – это потребление загрязненных пищевых продуктов и воды, в том числе при использовании пластиковой упаковки [4]. МП обнаружен в различных пищевых продуктах и напитках, включая овощи, рыбу, морепродукты, поваренную соль, сахар, мед, молоко, питьевую воду, вино и пиво [5].

В пищевой промышленности и на предприятиях общественного питания при изготовлении тары для жидких продуктов используют полиэтилентерефталат; полистирол и полипропилен применяются как материалы для одноразовой посуды, емкостей для хранения жидкостей, предметов кухонного оборудования; поливинилхлорид используется при изготовлении ультратонкой пленки для упаковки хлеба, фруктов, свежей птицы и мяса; полиэтилен низкой плотности и полиэтилен высокой плотности – для производства упаковки для жидкостей и пищевых продуктов [6].

Загрязнение пластиком затрагивает все компоненты водных экосистем – от поверхностных вод до донных отложений [7]. Каждый год более 8 млн тонн пластика из наземных и морских источников попадают в моря [8]. МП и НП встречаются даже на незатронутых цивилизацией горных вершинах, во льдах Арктики и Антарктики [9]. При попадании в реки и моря МП и НП накапливаются в планктонных организмах и желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) морских гидробионтов, а затем по пищевым цепочкам передаются человеку и оказываются в его пищеварительном тракте [10].

Дополнительные проблемы вызывает способность пластика адсорбировать токсичные элементы – стойкие органические загрязнители, такие, например, как нонилфенол, полихлорированные бифенилы, дихлордифенилдиэтилен и фенантрен [11]. Кроме того, МП может действовать в качестве среды для развития патогенных и условно-патогенных микроорганизмов в составе биопленок, формирующихся на поверхности частиц в природных условиях, что также может иметь негативные последствия для здоровья человека [12, 13].

МП обнаруживают в крови, моче и фекалиях, толстой кишке, плаценте, слюне, смывах с волос на голове, кожи рук и лица людей [14, 15]. Однако, несмотря на уже сложившееся мнение о токсичности МП/НП, сведения о характере их реального воздействия на здоровье человека, в том числе на органы ЖКТ, противоречивы [16–18].

**Цель** настоящего обзора – анализ современных данных о влиянии МП/НП на слизистую оболочку ЖКТ и кишечный микробиом в свете оценки рисков для здоровья человека.

### Проницаемость слизистого барьера желудочно-кишечного тракта для микропластика

Попадая в ЖКТ, МП/НП сталкиваются с его барьерными системами. Первая из них образована надэпителиальным слоем слизи, вторая – различными типами эпителиальных клеток, которые отделяют просвет кишки от субэпителиального слоя и ассоциированных с ним лимфоидных клеток (MALT – mucosa associated lymphoid tissue); третьей линией защиты является лимфоидная ткань, ассоциированная с кишечником и состоящая из пейеровых бляшек, лимфоидных фолликулов, брыжечных лимфатических узлов и лимфатических сосудов (gut-associated lymphoid tissue, GALT). В случае, когда МП/НП остаются в просвете ЖКТ, их повреждающее действие в первую очередь проявляется в местном раздражении и даже в разрушении тканей слизистой оболочки, а также в нарушении нормального состава и функциональных характеристик кишечного микробиома [19].

Взаимодействие между частицами и клетками может включать сближение, поверхностную адгезию, проникновение через эпителиальный слой и дальнейшее перемещение во внутреннюю среду организма с кровотоком (транслокацию). Эти процессы описываются как поглощение микрочастиц, или персорбция [20]. Альтернативные способы поступления МП/НП во внутреннюю среду организма подразумевают их перемещение в межклеточном пространстве посредством динамического открытия и закрытия плотных контактов (tight junctions, TJ) (парацеллюлярный путь) и абсорбцию через апикальную мембрану эпителиальной клетки с последующим внутриклеточным цитоплазматическим транзитом путем эндоцитоза и выходом из клетки через базолатеральную мембрану (трансцеллюлярный путь) [20].

### Защитная роль слизи желудочно-кишечного тракта

МП и НП, поступая в организм с водой, пищей и воздухом, первоначально вступают в контакт с эпителиальными клетками слизистой оболочки полости рта, защищенными слоем слизи, в основном состоящей из муциновых гликопротеинов [19].

B.J. Teubl и соавт. [21] использовали культуру клеток TR146, выращенных на фильтре, в качестве модели проницаемости буккального эпителия человека *in vitro* и показали, что НП связывается с муцинами слюны (MUC7 и MUC5) и поглощается, образуя агрегаты.

I. Inkielewicz-Stepniak и соавт. [22], исследуя возможность проникновения НП в муциновый слой *in vitro*, установили способность положительно заряженных частиц агрегировать муцин в слое, сформированном на поверхности кварцевых кристаллов. Нарушение электростатических

взаимодействий и водородных связей, возникающее из-за конкуренции между муцином и сильно заряженными наночастицами при их концентрации 100 мкг/мл, приводило к дестабилизации структуры муцина.

S. Caputi и соавт. [23] в экспериментах *in vitro* при помощи проточной цитометрии исследовали токсическое действие частиц МП и НП различной величины на клеточную линию фибробластов десны человека hGFs (human gingival fibroblasts) и установили снижение жизнеспособности клеток через 48 ч контакта с частицами размером 100 нм на фоне повышенной экспрессии транскрипционного фактора NF-κB и его адапторного белка, который играет центральную роль в функционировании сигнальных путей Toll-подобных рецепторов (TLR), распознающих консервативные структуры микроорганизмов, и рецептора интерлейкина-1 (IL-1R) – myeloid differentiation primary response 88 (MYD88), инфламмосомы NLRP3 в фибробластах. Эти данные свидетельствуют о потенциальной возможности провоспалительного действия частиц МП на клетки эпителия полости рта.

На проницаемость надэпителиального слизистого слоя для частиц МП указывают D. Norris и соавт. [24], которые исследовали проникновение через слой муцина ЖКТ кролика, реконструированный в камере Юссинга (Ussing), микросфер полистирола, модифицированных amino- и карбоксилатно-сульфатными функциональными группами и предлагаемых в качестве средств доставки вакцин методом перорального введения.

МП способны оказывать в эксперименте активное воздействие и на состояние защитного слизистого слоя тонкой и толстой кишки. Так, по данным B. Liang и соавт., под действием микрочастиц полистирола (размером 50 и 500 мкм), вводимых мышам C57Bl6J в дозе от 2,5 до 500 мг на 1 кг массы тела в течение 28 дней, увеличивалась секреция слизи в двенадцатиперстной, тощей и подвздошной кишке и уменьшалась в толстой кишке [25]. При этом уровни экспрессии микроРНК (мРНК) муцина (MUC-2) повышались в ткани тонкой и снижались в толстой кишке.

R. Jia и соавт. [26] при пероральном введении микрочастиц полипропилена диаметром 8 и 70 мкм в течение 28 дней наблюдали снижение секреции кишечной слизи у самцов мышей C57BL/6 на фоне увеличения уровня малонового диальдегида, провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли α (ФНОα), ИЛ-1β и ИЛ-6, снижения показателей антиоксидантной системы (уровня глутатиона, активности супероксиддисмутазы, глутатион-S-трансферазы, каталазы) и активации сигнального пути TLR4/NF-κB.

В нормальной слизистой оболочке ЖКТ, особенно в толстой кишке, преобладает физиологическая гипоксия [27]. МП/НП индуцируют образование активных форм кислорода (АФК), что приводит к неблагоприятным последствиям, связанным с окислительным стрессом и воспалительными реакциями [28]. Микрочастицы полистирола размером 50 и 500 мкм вызывали значительную

генерацию АФК и дозозависимо индуцировали апоптоз эпителиоцитов во всех 4 отделах кишечника мышей, а комбинированное воздействие МП и НП усугубляло у них дисфункцию кишечного барьера [29].

### Взаимодействие микропластика и нанопластика с плотными контактами

Барьерная функция эпителия ЖКТ обеспечивается плотными контактами между эпителиоцитами (ТJ), сформированными сетью белков, основными семействами которых являются клаудины, TJ-ассоциированные белки семейства MARVEL (tight-junction associated Marvel protein, TAMP), включая окклюдин и трицеллулин), соединительные молекулы адгезии (junctional adhesion molecule, JAM) и ангулины. Большинство из них связаны с цитоскелетом через адаптеры, такие как белки плотных контактов, входящие в комплекс zonula occludens 1 (ZO-1) [30].

Способность МП/НП проникать через эпителий кишечника парацеллюлярным путем через плотные соединения зависит от таких факторов, как диаметр частиц (не более 5 мкм), отсутствие поверхностного заряда, гидрофобность и наличие специфических лигандов [25, 26, 31]. Предполагается, что из этих факторов размер частиц в наибольшей степени влияет на возможность эндоцитоза [32, 33].

R. Jia и соавт. [26] наблюдали повреждение плотных контактов толстой кишки при пероральном введении МП полипропилена мышам-самцам C57BL/6. В этих условиях экспрессия белков ZO-1 и клаудина-1 в большей степени снижалась у мышей, получавших МП размером 8 мкм, чем при введении МП 70 мкм.

V. Stock и соавт. [18], изучавшие действие частиц полистирола с использованием линии эпителиальных клеток кишечника человека Caco-2 и полученных из нее совместных культур, имитирующих кишечные М-клетки и бокаловидные клетки, показали более высокую цитотоксичность мелких частиц (1,4 мкм) по сравнению с крупными (10 мкм).

С другой стороны, при пероральном введении мышам-самцам C57BL/6J микрочастиц полистирола [25] экспрессия генов белков не уменьшилась, а в некоторых случаях (например, в тощей кишке при комбинированном воздействии МП/НП) даже увеличилась. Авторы ссылаются на высказываемое в ранних работах мнение о том, что увеличение мРНК белков плотных контактов следует рассматривать в качестве защитного механизма в ответ на поступление в кишечник ксенобиотиков.

R. Rao и соавт. [34] связывают увеличение парацеллюлярной проницаемости эпителиоцитов с фосфорилированием белков окклюдина, ZO-1, E-кадгерина и β-катенина, индуцированным окислительным стрессом.

Плотные контакты не только поддерживают эпителиальный барьер кишечника, но и регулируют осмотические градиенты, необходимые для транспорта ионов и формирования нормального слоя слизи [35]. Процесс переноса ионов может быть нарушен вследствие повреждения кишечного барьера. В работе [35], про-

цитированной выше, показано значительное снижение экспрессии белков хлоридных каналов – регуляторов трансмембранной проводимости CFTR и NKCC1 при пероральном введении микрочастиц полипропилена самцам мышей C57BL/6.

Некоторые авторы подвергают сомнению возможность использования частицами парацеллюлярного пути транспорта через плотные контакты, поскольку, по их мнению, соответствующие поры в их каналах имеют максимальный размер примерно 1,5 нм. При этом предполагают, что более вероятно попадание МП во внутреннюю среду организма трансцеллюлярным путем через специализированные М-клетки лимфоидной ткани тонкой кишки [36]. Захваченные из просвета кишки микрочастицы, попав в базолатеральный «карман» М-клетки, контактируют с находящимися под куполом пейеровой бляшки дендритными клетками, макрофагами, моноцитами [16]. В ходе этих процессов МП/НП могут нарушать экспрессию ряда рецепторов и внутриклеточную передачу сигнала [37], стимулировать процесс аутофагии [38]. К.Е. Carr и соавт. [20], изучая распределение в организме крыс линии Sprague Dawley латексных частиц размером 2 мкм, отмечали, что через 24 ч после однократного перорального введения частицы почти полностью поглощаются ворсинками слизистой оболочки тонкой кишки, однако многократное введение МП приводит к увеличению доли частиц, связанных с пейеровыми бляшками. Высказывается предположение, что скопления МП в этой области способны снижать уровень местного иммунитета [39].

Преодолевая биологические барьеры, частицы МП могут вступать в непосредственный контакт с липидными мембранами, которые являются последним защитным барьером клеток от окружающей среды. J.V. Fleury и соавт. [40] показали, что адгезия МП размером от 1 до 10 мкм к липидным мембранам приводит к значительному растяжению двойного липидного слоя, без участия окислительных или воспалительных реакций, что может привести к серьезной дисфункции клетки.

Транслокация МП из кишки может привести к системному воздействию. В экспериментах на самках крыс Sprague Dawley массой тела 200–250 г, получавших ежедневно в течение 10 дней микрочастицы полистирола размером от 50 нм до 3 микрон в дозе 1,25 мг на 1 кг массы тела, показано их поглощение в ЖКТ и проникновение через лимфатическую систему брыжейки и лимфатические узлы в печень и селезенку. При измерении в течение 8 дней радиоактивности тканей после введения меченых <sup>125</sup>I НП размером до 100 нм и МП диаметром 1 мкм, установлено, что поглощение частиц размером 50 нм составило 34%, частиц размером 100 нм – 26%, из них около 7% НП размером 50 нм и 4% НП размером 100 нм находились в печени, селезенке, крови и костном мозге. Частицы размером более 100 нм не достигали костного мозга, частицы размером более 300 нм отсутствовали в крови [41].

В 2022 г. МП был впервые найден в крови здоровых людей [14]. В 77% случаев (у 17 из 22 человек) регистри-

ровали содержание в крови полиметилметакрилата, полипропилена, полистирола, полиэтилена и полиэтилентерефталата. Чаще всего обнаруживался полиэтилентерефталат (у 50% обследованных), в 36% случаев – полистирол, в 23% случаев – полиэтилен, в 5% – полиметилметакрилат. Средняя концентрация всех МП в крови одного донора составила 1,6 мкг/мл.

Таким образом, данные целого ряда исследований указывают на то, что МП/НП биодоступны и могут проникать из ЖКТ во внутреннюю среду организма.

### Цитотоксичность и системная транслокация микропластика

В работе J. Domenech и соавт. [42] на моделях кишечного эпителия, сформированного клетками Caco-2, продемонстрированы эффекты, моделирующие реальные условия длительного воздействия на человека НП полистирола размером 50 нм при концентрациях до 6,5 мкг/см<sup>2</sup>, близких к возможным при поступлении с пищей. Жизнеспособность клеток Caco-2 при остром воздействии НП оставалась стабильной. Однако, несмотря на отсутствие цитотоксичности, частицы НП проникали в цитоплазму и ядро клеток даже при низких концентрациях. При воздействии же высоких концентраций НП (от 1,3 до 6,5 мкг/см<sup>2</sup>) наблюдались ультраструктурные изменения в митохондриях.

В этой связи следует отметить также работу A. Salvati и соавт. [43], показавших, что наночастицы полистирола диаметром 40–50 нм при попадании в лизосомы накапливаются в них и при клеточном делении поровну распределяются между дочерними клетками. Подчеркивая медленность процессов выведения наночастиц из клеток, авторы приходят к заключению, что МП/НП, как непреднамеренно проникающие в организм, так и используемые для доставки лекарственных препаратов будут накапливаться.

Эксперименты на усовершенствованных моделях *in vitro*, воспроизводящих тканевую архитектуру и разнообразие типов клеток человека, включая такие, как MuculAir™ (модель тканей дыхательных путей) и InTESTine™ (модель кишечной ткани), показали, что нейлоновые волокна и частицы полиэтилена высокой плотности, не влияя на жизнеспособность клеток, могут разрушать эпителиальный барьер [44]. На обеих моделях эпителиального барьера нейлоновые волокна оказывали провоспалительное действие (продукция значительного количества ИЛ-6 в MuculAir™ и InTESTine™ через 96 и 24 ч соответственно). Обсуждая полученные результаты, авторы полагают, что по сравнению с обычными исследованиями на гомогенных культурах клеток *in vitro* использование таких передовых экспериментальных моделей будет способствовать более полной оценке воздействия МП/НП.

В развитие данного направления R. Lehner и соавт. [45] разработали новую трехмерную модель кишечного эпителия *in vitro*, состоящую из клеток эпителиальной

колоректальной аденокарциномы человека Caco-2 и клеток толстой кишки человека HT<sub>29</sub>-MTX-E<sub>12</sub>, а также макрофагов и дендритных клеток крови человека. Цитотоксичность МП в концентрациях 823,5–1380 мкг/см<sup>2</sup> исследовали через 6, 24 и 48 ч, определяя активность лактатдегидрогеназы, концентрацию цитокинов в базальной среде и целостность эпителиального барьера. Результаты показали, что МП размером от 50 до 500 мкм не вызывали цитотоксического эффекта, не повышали продукцию провоспалительных цитокинов и не нарушали целостность модельного эпителиального барьера.

Вместе с тем необходимо упомянуть, что, по мнению А.Р. Walczak и соавт. [33], в зависимости от используемой *in vitro* модели кишечного эпителия абсолютные значения транслокации микрочастиц могут различаться. Поэтому наиболее репрезентативной моделью для оценки риска воздействия микрочастиц на организм остаются эксперименты *in vivo*.

На возможную клиническую значимость накопления и системной транслокации МП и НП в организме человека свидетельствуют данные работы [46], в которой 6 различных видов МП размером 4–30 мкм были обнаружены в биоптатах печени пациентов с циррозом печени. 9 видов МП, из которых наиболее распространены полипропилен и полиэтилентерефталат, были обнаружены в фекалиях человека [47], а частицы поликарбоната, полиамида и полипропилена – в биоптатах ткани толстой кишки, полученных при колэктомии у взрослых пациентов [48]. Z. Yan и соавт. [49] обнаружили, что концентрация МП в фекалиях пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) (41,8 ед на 1 г сухой массы) была значимо выше, чем у здоровых людей (28,0 ед/г), и коррелировала с тяжестью ВЗК. Авторы исследования оставляют открытым вопрос о том, является ли МП пусковым фактором патологического процесса или же, напротив, нарушения моторно-эвакуаторной функции кишечника при ВЗК усугубляют задержку МП в кишечнике. Вопрос о том, является ли накопление МП/НП в органах и тканях причиной или следствием заболеваний органов ЖКТ, остается открытым.

### Роль адсорбционных слоев и биопленок в токсичности микро- и нанопластиков

Большая площадь поверхности МП и НП и их высокая адсорбционная емкость приводят к образованию на них покрытия – так называемой короны, которая может подразделяться с точки зрения условий осаждения (в абиотической среде или в живых организмах) на 2 категории – эко- и биокорону [50].

Экокороны состоят, как правило, из ионов металлов, неорганических солей, природных органических веществ и стойких органических загрязнителей, биокороны – из белков, липидов, нуклеиновых кислот и различных метаболитов [51]. Образование короны является

ключевым событием, способным повлиять на транспортировку, клеточную интернализацию, биораспределение и элиминацию МП и НП в биологических системах [52].

Различные эффекты МП/НП в организме могут быть связаны с присутствием на них таких загрязнителей, как тяжелые металлы и стойкие органические загрязнители (полихлорированные бифенилы, хлорорганические пестициды, полиароматические углеводороды и др.), а также микробных патогенов [53].

Сорбция химических загрязнителей на МП *in vitro* подробно исследована [54]. Однако исследования десорбции тяжелых металлов из МП в процессе пищеварения *in vitro* немногочисленны и противоречивы. V. Stock и соавт. [55] не выявили для 5 типов МП (полипропилен, поливинилхлорид, полиэтилентерефталат и полистирол) в условиях симулированного полостного пищеварения заметной декомпозиции и изменения физико-химических характеристик, способных повлиять на десорбцию связанных на частицах загрязнителей. В то же время X.J. Chen и соавт. [56] с помощью модели переваривания *in vitro* показали высвобождение из МП поливинилхлорида 4 тяжелых металлов (мышьяк, хром, кадмий, свинец), наиболее выраженное на желудочной стадии пищеварения.

Большой интерес представляет корона, формирующаяся на поверхности МП в процессе их транзита по ЖКТ. В работе [57] в условиях имитации условий ЖКТ путем обработки *in vitro* суспензий микрочастиц полистирола искусственными желудочным и кишечными соками показано образование короны на поверхности МП, что проявилось в увеличении количества адсорбированного белка, размера частиц и z-потенциала двойного электрического слоя на поверхности частиц.

H. Luo и соавт. [58] в экспериментах на взрослых рыбках *Danio rerio* использовали МП полистирола и бычий сывороточный альбумин (BSA). Нагруженные BSA МП более активно накапливались в тонкой кишке и находились там значительно дольше по сравнению с частицами, лишенными оболочки. Наличие BSA на частицах приводило к образованию повышенного количества АФК и ингибировало функции редокс-чувствительного сигнального пути Keap1-Nrf2-ARE, связанного с антиоксидантными процессами. Таким образом, комплекс МП-BSA оказывал даже более выраженное негативное действие на ЖКТ, чем лишенный белковой короны МП.

В то же время имеются данные о том, что образование короны при прохождении МП через ЖКТ может в определенных условиях уменьшать токсическое действие как самих МП, так и адсорбированных на них тяжелых металлов. Например, S. Liu и соавт. [57], используя клетки Caco-2, оценили влияние имитированного пищеварения на свойства МП полистирола размером 100 нм и 5 мкм. Нанесение исходных МП на монослой клеток сопровождалось увеличением проницаемости плотных контактов, сопряженной со снижением экспрессии белков ZO-1 и окклюдина, повышенным высвобождением лактатдегидрогеназы и увеличением экспрессии генов OXSR1 (отвечающая на окисли-

тельный стресс киназа 1) и *GPx* (глутатионпероксидаза 1-го типа). Однако обработка МП *in vitro* пищеварительными соками в последовательности, имитирующей процесс пищеварения, не меняя химический состав МП, вызывала образование белковой короны (что регистрировалось по повышению z-потенциала частиц), и это приводило к купированию цитотоксичности и нарушения транспортной функции клеток. В то же время процесс пищеварения *in vitro* увеличивал провоспалительные эффекты МП, нагруженных мышьяком [что проявлялось в экспрессии генов и продукции ИЛ-8 и моноцитарный хемотаксический фактор-1 (MCP-1)].

У мышей воспаление кишечника, вызванное воздействием фосфорорганических антипиренов, усиливалось при совместном действии с МП полистирола и полиэтилена (гранулы 0,5–1 мкм, 2 мг на 1 л питьевой воды в течение 90 дней) [59]. Пероральное введение 5-недельным мышам-самцам CD-1 в течение 30 дней МП полиэтилена, нагруженного диэтилгексилфталатом (100 мг/кг в сутки, около  $5,25 \times 10^4$  частиц/сут), усугубляло гистологические признаки воспаления кишечника и нарушение проницаемости кишечника, о чем свидетельствовали повышенный уровень D-лактата и снижение активности диаминооксидазы в сыворотке [60].

В целом приведенные данные показывают, что МП могут как усиливать, так и нейтрализовать неблагоприятное воздействие веществ, которые они поглощают, в зависимости от природы МП и условий эксперимента. Вместе с тем при оценке роли короны в проявлении токсичности МП/НП возникает много вопросов, требующих дальнейшего изучения, а именно: какие оболочки образуются на разных типах пластика, способствует ли корона транслокации МП через стенку кишки, как и насколько изменяется состав этой оболочки в крови и органах человека и экспериментальных животных, как долго сохраняются в организме МП и НП при наличии или отсутствии оболочки? Преодоление этих проблем может потребовать междисциплинарных подходов с привлечением специалистов в области токсикологии, материаловедения и аналитической химии [61].

Частицы МП являются благоприятной средой обитания и средством распространения микроорганизмов, таких как прокариоты, одноклеточные животные и растения разных систематических групп [62], создавая особую экологическую нишу – биопленку, характеризующуюся не только особенностями состава сообщества, но и уникальностью метаболических функций представленных в ней организмов [58]. Основными микроорганизмами, колонизирующими поверхность МП, являются бактерии, в меньшей степени – диатомовые водоросли, микроводоросли и, в небольшом количестве, динофлагелляты [63]. В результате образования биопленки на поверхности МП накапливается еще больше других бактерий и разнообразных представителей биоты: фотоавтотрофов (цианобактерии, диатомовые, зеленые водоросли и пр.), азотфиксирующих бактерий, гетеротрофов (бактерии, археи, одноклеточные и многоклеточные эукариоты).

Среди них обнаружены этиологические агенты болезней морских организмов, микроорганизмы, патогенные для растений [7] и человека, включая *Vibrio cholerae*, *Vibrio mimicus*, виды, вырабатывающие холерные токсины, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio fluvialis* и *Vibrio alginolyticus*, являющиеся этиологическим фактором инфекций пищевого происхождения в результате употребления зараженных морепродуктов [12, 64]. Исследования МП из приливно-отливных отложений на прибрежных участках моря, пляжах, озерах, в садках для выращивания объектов марикультуры, показали, что биопленки, адсорбированные на их поверхности, были колонизированы бактериями, указывающими на фекальное загрязнение – *Escherichia coli* и *Enterococcus faecalis* [65, 66]. Условно-патогенная *Morganella morganii* была обнаружена на МП вместе с *Acinetobacter beijerinckii* [67], а также с патогенными для человека и животных бактериями рода *Arcobacter* [68].

Х. Wu и соавт. [69] в процессе культивирования биопленки на микрочастицах поливинилхлорида, камне (кварц) и листе платана в воде, взятой из реки Хайхэ (Китай), обнаружили микроорганизмы, условно-патогенные для человека (*Pseudomonas montellii*, *Pseudomonas mendocina*) и растений (*Pseudomonas syringae*) только в биопленке на МП, но не в биопленках, сформированных на природных субстратах.

Таксономический состав сообществ, населяющих МП, в большой степени зависит от физико-химических параметров среды, пространственного распределения, типа материала и размера частиц МП [70]. Интересным фактом оказалась высокая численность  $\gamma$ -протеобактерий (особенно *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Thiothrix*, *Alkanindiges*) и  $\beta$ -протеобактерий (особенно *Roseateles*, *Massilia*, *Hydrogenophaga*, *Acidovorax*) на крупных частицах, а представителей различных таксонов *Bacteroidetes* и *Actinobacteria* – на мелких частицах [63].

L. Frère и соавт. [71], изучая с помощью технологий высокопроизводительного секвенирования ампликонов 16S рРНК бактериальные сообщества в образцах воды Брестского залива (Бретань, Франция), обнаружили большее разнообразие бактерий, адсорбированных на микрочастицах полистирола, по сравнению с образцами полиэтилена и полипропилена. Кроме того, были выявлены существенные сезонные вариации – состав сообществ на МП, собранных в декабре, имел большее разнообразие по сравнению с собранными в октябре.

Похожие различия микробного состава в зависимости от типа МП наблюдали E. Zettler и соавт. [72] в образцах воды Североатлантического субтропического круговорота: на микрочастицах полиэтилена адсорбировалось значительно больше бактерий, чем на полипропилене.

В биопленке для бактерий создаются благоприятные условия не только для питания и защиты от внешних факторов, но и для горизонтального обмена генами, в том числе генами, связанными с лекарственной устойчивостью. D.N. Pham и соавт. [73], исследуя образцы активного ила на очистных сооружениях, показали,

что в биопленках, формирующихся на МП полиэтилена и полистирола, доминируют устойчивые к антибиотикам патогенные таксоны (например, *Raoultella ornithinolytica* и *Stenotrophomonas*), обогащенные генами устойчивости к сульфамидам *sul1* и *sul2* и связанными с ними мобильными генетическими элементами – интегрон-интегразами класса 1 (*intl1*), по сравнению с биопленками на частицах мелкого кварцевого песка, используемого в качестве контроля. М. Arias-Andres и соавт. [74] установили, что частота встречаемости R-плазмид, несущих гены устойчивости к антибиотикам, в биопленке МП была на 3 порядка выше, чем в планктонных сообществах.

Y. Yang и соавт. [75] на основе данных метагеномного анализа предположили, что МП являются резервуарами для генов устойчивости к антибиотикам в морской воде. L. Mughini-Gras и соавт. [76] обнаружили гены устойчивости к антибиотикам *erm(B)* и *sul1*, исследуя состав биопленок МП (полиамиды, поливинилхлориды, полиуретан, полистирол) в образцах воды, взятых недалеко от забора питьевой воды в Рейне.

Распространение генов устойчивости к антибиотикам связано с уровнем биоразлагаемости МП. Так, метагеномный анализ бактериального сообщества биопленок, выявленных на бионеразлагаемом МП – полиэтилентерефталате, показал более высокое содержание генов с множественной лекарственной устойчивостью по сравнению с биоразлагаемым полигидроксиалканоем [77].

## Микропластик и кишечная микробиота

Попадая в ЖКТ, МП/НП вместе с адсорбированными на них условно-патогенными и патогенными микроорганизмами (бактериями, вирусами, грибами), а также опасными химическими веществами, взаимодействуют с микробиотой кишечника. При этом, с одной стороны, микропластики в ЖКТ разлагаются микроорганизмами [78], а с другой – МП/НП вызывают изменения в составе микробиоты кишечника [79].

T. Souza-Silva и соавт. [80], проанализировав и обобщив оригинальные исследования микрофлоры кишечника лабораторных мышей и рыбок *Danio rerio*, пришли к заключению, что МП являются потенциальными триггерами дисбактериоза кишечника, характеризующегося увеличением численности *Firmicutes*, *Proteobacteria* и *Chlamydia* и значительным снижением численности *Bacteroidetes*. Эти изменения сопровождались увеличением проницаемости кишечника и экспрессией провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ФНО $\alpha$ , ИФН- $\gamma$  и ИЛ-6.

Так, у взрослых мышей-самцов, получавших перорально питьевую воду с микропластиками полистирола размером 0,5 и 5 мкм в концентрации 1000 мкг/л в течение 5 нед, изменение состава микробиоты на уровне типа сопровождалось снижением относительного содержания *Firmicutes* ( $p < 0,01$ ) и класса  $\alpha$ -*Proteobacteria* ( $p < 0,01$ ), и увеличением количества *Actinobacteria* ( $p < 0,01$ ) [81]. Наиболее выраженные изменения наблюдались под влиянием МП размером 50 мкм. На уровне рода

увеличивалась численность *Parabacteroides*, *Prevotella*, *Dehalobacterium*, *Ruminococcus*, *Bilophila*, *Bifidobacterium*, *Adlercreutzia*, *Plesiomonas*, *Halomonas* и *Acinetobacter* и снижалась численность *Oscillospira* и *Anaerostipes*. Эти изменения сопровождались нарушениями липидного обмена – избыточным накоплением общего холестерина и триглицеридов в клетках печени на фоне снижения уровня экспрессии мРНК некоторых ключевых генов, связанных с липогенезом.

Y. Jin и соавт. [82] показали, что у 5-недельных мышей-самцов, получавших питьевую воду с микропластиками полистирола (5 мкм) в концентрации 100 и 1000 мкг/л в течение 6 нед, на фоне изменений микробиоты кишечника (снижение количества *Parabacteroides*, *Prevotella*, *Dehalobacterium*, *Turicibacter*, *Bifidobacterium*, *Phascolarctobacterium*, *Lachnospira*, *Haemophilus*, *Adlercreutzia*, *Megamonas*, *Blautia*, *Dialister* и *Veillonella*, увеличение *Coprococcus* и *Anaeroplasmata*) были выявлены различия в экспрессии функциональных генов, ассоциированных с основными метаболическими путями в микробном сообществе (метаболизм пирувата, тирозина, биосинтез жирных кислот), повлекшие нарушение барьерной функции кишечника. У самок мышей, получавших перорально МП полиэтилена (1–4 мкм) в дозах 0,002 и 0,2 мкг/г в сутки в течение 30 дней, изменялось соотношение *Firmicutes* и *Bacteroides* и снижалась продукция муцина в толстой кишке [83].

N. Zhao и соавт. [84] в течение 42 дней вводили перорально крысам Sprague Dawley суспензию, состоящую из 10 видов МП (полипропилен 60%, полиэтиленгликоль 15%, поликарбонат 11%, вискоза 5,0%, полиэтилен 4,8%, полиоксиметилен 2,0%, поликарбонат 0,67%, полиамид 0,54%, поливинилхлорид 0,54%, полиуретан 0,40%) в дозе, соответствующей самой высокой концентрации, которую человек может получить в повседневной жизни (12 мг на 1 кг массы тела в сутки). В этих условиях достоверно изменилось количество в содержимом кишечника бактерий семейств *Muribaculaceae*, *Oscillospiraceae*, *Bacteroidaceae*, *Neisseriaceae*, *Prevotellaceae* и *Veillonellaceae*.

S.E. Cheesman и соавт. [85] представили данные о негативном влиянии МП на пролиферацию и обновление эпителиальных клеток в кишечнике рыб *Danio rerio* за счет снижения популяций *Pseudomonas* и *Aeromonas*.

N. Nugraharaja и соавт. [86] обнаружили, что загрязнение ЖКТ МП, выявленное методом рамановской спектроскопии у жителей прибрежного населения Индонезии, не влияет на общий микробный состав кишечного содержимого у них, что, по мнению авторов, может быть связано с низким уровнем загрязнения МП в этом исследовании по сравнению с необходимым для проявления эффекта порогом, при котором МП может оказывать существенное влияние на микробиоту кишечника. Вместе с тем была выявлена корреляция между содержанием определенных типов МП с численностью бактерий из некоторых таксонов. Так, присутствие в ЖКТ частиц полиэтилена высокой плотности сопровождалось снижением относительной численности *Bacteroides*, полипропилен – увеличением *Roseburia* и *Clostridium* и снижением

*Prevotella copri*. Полистирол отрицательно коррелировал с *Roseburia* и *Clostridium*, но имел положительную корреляцию с *Prevotella copri*. При этом было показано наличие в образцах фекалий людей ДНК генов, кодирующих у бактерий ферменты, разрушающие пластик, такие как фенилацетальдегиддегидрогеназа (*feaB*), которая способствует деградации стирола, поли(тетраметиленсукцинат) деполимераза (*pbsA*) – фермент, участвующий в деградации полиэфиров. Авторы предполагают, что микроорганизмы, обладающие генами ферментов, разлагающих пластик, способны к их обмену с бактериями микробиома кишечника. По мнению Р. Jiang и соавт. [87], способность к деструкции синтетических пластмасс является общим свойством микроорганизмов, колонизирующих поверхность МП.

Р. Tu и соавт. [88], исследуя изменения в микробиоме кишечника 4-недельных мышей линии C57BL/6 после перорального введения МП полистирола (0,1 мг/сут) в течение 6 нед, выявили значительные нарушения кишечной микробиоты и ее ключевых метаболитов. В образцах фекалий мышей, получавших МП, было увеличено относительное содержание *Firmicutes* и желчных кислот, снижено относительное содержание *Bacteroides*, короткоцепочечных жирных кислот, включая уксусную, пропионовую, масляную и изомасляную кислоты, пуриновых и пиримидиновых нуклеозидов. Кроме того, при введении МП была значительно нарушена экспрессия бактериальных генов, кодирующих ферменты детоксикации и экспорта из клеток ксенобиотиков и токсичных продуктов метаболизма, включая АТФ-связывающие кассетные транспортеры, систему бактериальной секреции и сборку жгутиков.

Об изменениях микробиоты кишечника у лиц, проживающих в зоне высокого воздействия МП, которые сопровождаются снижением относительной численности *Bifidobacterium*, *Streptococcus* и *Sphingomonas* на фоне уменьшения содержания бактерий рода *Ruminococcus Torques group*, *Fusobacterium* и *Coproccoccus*, связанных с заболеваниями ЖКТ, сообщают X. Zhang и соавт. [89].

Нарушение целостности кишечного барьера, вызванное условно-патогенными микроорганизмами, позволяет токсинам микроорганизмов, таким, например, как бактериальные липополисахариды, проникать через стенку кишечника, тем самым иницируя повреждение других органов [90].

## Заключение

Изучение потенциального воздействия МП и НП на защитный барьер ЖКТ и микробиоту кишечника и в этой связи на здоровье человека находится на ранней стадии. Полученные на данный момент результаты исследований показывают, что слизистый эпителиальный барьер ЖКТ не является, по-видимому, совершенно непреодолимым для МП/НП, ввиду их способности оказывать неблагоприятное действие на секрецию слизи, состояние плотных контактов и функцию клеток лимфоидной ткани

кишечника. Воздействие МП на организм может осуществляться как местно, вследствие их раздражающего действия на слизистые оболочки, так и на системном уровне. Получены данные о возможности проникновения частиц МП и НП через стенку кишки с последующей транслокацией во внутренние органы, причем мелкие частицы, по-видимому, значительно быстрее всасываются и перемещаются по организму, чем более крупные, хотя данные по этому вопросу несколько противоречивы. Показана возможность аккумуляции и длительной персистенции частиц НП в клетках определенных типов. Основные ограничения большинства представленных в литературе исследований связаны с тем, что в них, как правило, использовалась такая модельная форма МП/НП, как полистирольные микросферы, которые крайне редко встречаются или даже полностью отсутствуют в природных условиях. При оценке результатов, полученных в системах *in vitro*, включая наиболее сложные модели с пространственно упорядоченным ансамблями клеток различных типов, критическое значение имеет соответствие применяемых концентраций (доз) МП тем, которые могут иметь место *in vivo*. В связи этим доказательств воздействия МП/НП на органы и ткани ЖКТ человека нуждаются в дальнейшем подтверждении. Еще один важный вопрос, который требует изучения, связан со способностью МП/НП формировать на своей поверхности адсорбционные слои (короны) как в абиотическом окружении, так и в организме, что может оказывать неоднозначное влияние на токсические и биокинетические характеристики пластиковых частиц.

Развитие дисбиоза в результате взаимодействия МП и ассоциированных с ними биопленок с кишечным микробиомом может приводить к изменению его видовой структуры и состава метаболитов, что рассматривается в качестве важного механизма негативного воздействия МП/НП на организм человека.

Использование полученных в эксперименте данных о токсичности МП и НП при оценке их рисков для здоровья человека сдерживается отсутствием либо фрагментарным характером данных о содержании различных видов МП в пищевых продуктах и воде, что не позволяет провести корректную оценку экспозиции приоритетными видами МП. Кроме того, существует неопределенность, связанная с, предположительно, разной степенью вреда, причиняемого МП и НП различного размера, состава и несущих различные адсорбционные слои и биопленки. Долгосрочный эффект МП и НП на здоровье людей в эпидемиологических и клинических наблюдениях также оценить пока невозможно, поскольку такие исследования начались сравнительно недавно. Очевидно, что одной из первоочередных задач гигиенической науки на современном этапе является разработка чувствительных, точных и высокопроизводительных методов анализа МП в объектах окружающей среды и в организме человека, что позволит в будущем перейти к выработке комплекса мер, способных обеспечить снижение рисков, обусловленных воздействием МП на население и окружающую среду.

## Сведения об авторах

**Беседнова Наталия Николаевна (Natalia N. Besednova)** – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунобиологических препаратов ФГБНУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова» Роспотребнадзора (Владивосток, Российская Федерация)

E-mail: besedhoff\_lev@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2760-9778>

**Щелканов Михаил Юрьевич (Mikhail Yu. Shchelkanov)** – доктор биологических наук, директор ФГБНУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова» Роспотребнадзора, заведующий кафедрой эпидемиологии, микробиологии и паразитологии с Международным научно-образовательным Центром биологической безопасности Роспотребнадзора Школы наук о жизни и биомедицины ФГАОУ ВО ДВФУ, заведующий лабораторией вирусологии ФНЦ Биоразнообразия ДВО РАН (Владивосток, Российская Федерация)

E-mail: adorob@mail.ru

<http://orcid.org/0000-0001-8610-7623>

**Запорожец Татьяна Станиславовна (Tatyana S. Zaporozhets)** – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории респираторных инфекций, заместитель директора по научной работе ФГБНУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова» Роспотребнадзора (Владивосток, Российская Федерация)

E-mail: niiem\_vl@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-8879-8496>

**Галкина Ирина Вячеславовна (Irina V. Galkina)** – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Школы наук о жизни и биомедицины ФГАОУ ВО ДВФУ (Владивосток, Российская Федерация)

E-mail: galkina333@mail.ru

<http://orcid.org/0000-0001-7000-5833>

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

E-mail: gmosh@ion.ru

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

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

E-mail: tutelyan@ion.ru

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

## Литература/References

- Zolotova N., Kosyreva A., Dzhililova D., Fokichev N., Makarova O. Harmful effects of the microplastic pollution on animal health: a literature review. *PeerJ*. 2022; 10: e13503. DOI: <https://doi.org/10.7717/peerj.13503>
- Yuan Z., Nag R., Cummins E. Human health concerns regarding microplastics in the aquatic environment – from marine to food systems. *Sci Total Environ*. 2022; 823: 153730. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.153730>
- Andrady A.L., Barnes P.W., Bornman J.F., Gouin T., Madronich S., White C.C., et al. Oxidation and fragmentation of plastics in a changing environment; from UV-radiation to biological degradation. *Sci Total Environ*. 2022; 851 (2): 158022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.158022>
- Ncube L.K., Ude A.U., Ogunmuyiwa E.N., Zulkifli R., Beas I.N. An overview of plastic waste generation and management in food packaging industries. *Recycling*. 2021; 6 (1): 12–37. DOI: <https://doi.org/10.3390/recycling6010012>
- Zarus G.M., Muianga C., Hunter C.M., Pappas R.S. A review of data for quantifying human exposures to micro and nanoplastics and potential health risks. *Sci Total Environ*. 2021; 756: 144010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.144010>
- AlMamuna A., Prasetya T.A.E., Dewi I.R., Ahmad M. Microplastics in human food chains: food becoming a threat to health safety. *Sci Total Environ*. 2023; 858 (1): 159834. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.159834>
- Mansfield J., Genin S., Magori S., Citovsky V., Sriariyanum M., Ronald P., et al. Top 10 plant pathogenic bacteria in molecular plant pathology. *Mol Plant Pathol*. 2012; 13 (6): 614–29. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1364-3703.2012.00804.x>
- Khalid N., Aqeel M., Noman A. Microplastics could be a threat to plants in terrestrial systems directly or indirectly. *Environ Pollut*. 2020; 267: 115653. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115653>
- Ershova A., Makeeva I., Malgina E., Sobolev N., Smolokurov A. Combining citizen and conventional science for microplastics monitoring in the White Sea basin (Russian Arctic). *Mar Pollut Bull*. 2021; 173 (A): 112956. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2021.112956>
- Horton A., Walton A., Spurgeon D.J., Lahive E., Svendsen C. Microplastics in freshwater and terrestrial environments: evaluating the current understanding to identify the knowledge gaps and future research priorities. *Sci Total Environ*. 2017; 586: 127–41. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.01.190>
- Rochman C.M., Tahir A., Williams S.L., Baxa D.V., Lam R., Miller J.T., et al. Anthropogenic debris in seafood: plastic debris and fibers from textiles in fish and bivalves sold for human consumption. *Sci Rep*. 2015; 5: 14340–440. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep14340>
- Oberbeckmann S., Labrenz M. Marine microbial assemblages on microplastics: Diversity, adaptation, and role in degradation. *Annu Rev Mar Sci*. 2020; 12 (1): 209–32. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-marine-010419-010633>
- Guasch H., Bernal S., Bruno D., Almroth B., Cocherio J., Corcoll N., et al. Interactions between microplastics and benthic biofilms in fluvial ecosystems: knowledge gaps and future trends. *Freshwater Sci*. 2022; 41 (3): 442–58. DOI: <https://doi.org/10.1086/721472>
- Leslie H.A., van Velzen M.J.M., Brandsma S.H., Vethaak A.D., Garcia-Vallejo J.J., Lamoree M.H. Discovery and quantification of plastic particle pollution in human blood. *Environ Int*. 2022; 163: 107199. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107199>
- Abbasi S., Turner A. Human exposure to microplastics: a study in Iran. *J Hazard Mater*. 2021; 403: 123799. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.123799>
- Chen Y., Williams A., Gordon E., Rudolph S., Longo B., Li G., et al. Biological effects of polystyrene micro- and nano-plastics on human intestinal organoid-derived epithelial tissue models without and with M

- cells. *Nanomed Nanotechnol Biol Med.* 2023; 50: 102680. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nano.2023.102680>
17. Heddaagaard F.E., Moller P. Hazard assessment of small-size plastic particles: Is the conceptual framework of particle toxicology useful? *Food Chem Toxicol.* 2020; 136: 111106. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.111106>
  18. Stock V., Böhmert L., Lisicki E., Block R., Cara-Carmona J., Pack L.K., et al. Uptake and effects of orally ingested polystyrene microplastic particles in vitro and in vivo. *Arch Toxicol.* 2019; 93 (7): 1817–33. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-019-02478-7>
  19. Paul M.B., Stock V., Cara-Carmona J., Lisicki E., Shopova S., Fessard V., et al. Micro- and nanoplastics – current state of knowledge with the focus on oral uptake and toxicity. *Nanoscale Adv.* 2020; 2 (10): 4350–67. DOI: <https://doi.org/10.1039/D0NA00539H>
  20. Carr K.E., Smyth S.H., McCullough M.T., Morris J.F., Moyes S.M. Morphological aspects of interactions between microparticles and mammalian cells: intestinal uptake and onward movement. *Prog Histochem.* 2012; 46 (4): 185–252. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.proghi.2011.11.001>
  21. Teubl B.J., Stojkovic B., Docter D., Pritz E., Leitinger G., Poberej I., et al. The effect of saliva on the fate of nanoparticles. *Clin Oral Investig.* 2018; 22 (2): 929–40. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2172-5>
  22. Inkielewicz-Stepniak I., Tajber L., Behan G., Zhang H., Radomski M.W., Medina C., et al. The role of mucin in the toxicological impact of polystyrene nanoparticles. *Materials (Basel).* 2018; 11 (5): 724. DOI: <https://doi.org/10.3390/11050724>
  23. Caputi S., Diomede F., Lanuti P., Marconi G.D., Di Carlo P., Sinjari B., et al. Microplastics affect the inflammation pathway in human gingival fibroblasts: a study in the Adriatic Sea. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19 (13): 7782. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph19137782>
  24. Norris D., Sinko P. Effect of size, surface charge, and hydrophobicity on the translocation of polystyrene microspheres through gastrointestinal mucin. *J Appl Polym Sci.* 1997; 63 (11): 1481–92. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11051-020-04785-y>
  25. Liang B., Zhong Y., Huang Y., Lin X., Liu J., Lin L., et al. Underestimated health risk: polystyrene micro- and nanoplastics jointly induce intestinal barrier dysfunction by ROS-mediated epithelial cell apoptosis. *Part Fibre Toxicol.* 2021; 18 (1): 20. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12989-021-00414-1>
  26. Jia R., Han J., Liu X., Li K., Lai W., Bian L., et al. Exposure to polystyrene microplastics via oral ingestion induces colonic apoptosis and intestinal barrier damage through oxidative stress and inflammation in mice. *Toxics.* 2023; 11 (2): 127. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxics11020127>
  27. Colgan S.P., Taylor C.T. Hypoxia: an alarm signal during intestinal inflammation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010; 7 (5): 281–7. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2010.39>
  28. Hu M., Palić D. Micro- and nano-plastics activation of oxidative and inflammatory adverse outcome pathways. *Redox Biol.* 2020; 37: 101620. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101620>
  29. Brownlee I.A., Knight J., Dettmar P.W., Pearson J.P. Action of reactive oxygen species on colonic mucus secretions. *Free Radic Biol Med.* 2007; 43 (5): 800–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.05.023>
  30. Stein D., Litman T. Regulation and integration of transport systems. In: *Channels, Carriers, and Pumps.* 2nd ed. Academic Press, 2015; Chap 7: 329–93. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-416579-3.00007-1>
  31. Florence A.T. The oral absorption of micro- and nanoparticulates: neither exceptional nor unusual. *Pharm Res.* 1997; 14 (3): 259–66. DOI: <https://doi.org/10.1023/a:1012029517394>
  32. Yoo J.W., Doshi N., Mitragotri S. Adaptive micro and nanoparticles: temporal control over carrier properties to facilitate drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2011; 63 (14–15): 1247–56. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2011.05.004>
  33. Walczak A.P., Kramer E., Hendriksen P.J., Tromp P., Helsper J.P., van der Zande M., et al. Translocation of differently sized and charged polystyrene nanoparticles in vitro intestinal cell models of increasing complexity. *Nanotoxicology.* 2014; 9 (4): 453–61. DOI: <https://doi.org/10.3109/17435390.2014.944599>
  34. Rao R., Basuroy S., Rao V., Karnaky K., Gupta A. Tyrosine phosphorylation and dissociation of occludin-ZO-1 and E-cadherin-beta-catenin complexes from the cytoskeleton by oxidative stress. *Biochem J.* 2002; 368 (pt 2): 471–81. DOI: <https://doi.org/10.1042/BJ20011804>
  35. Gustafsson J.K., Lindén S.K., Alwan A.H., Scholte B.J., Hansson G.C., Sjövall H. Carbachol-induced colonic mucus formation requires transport via NKCC1, K<sup>+</sup> channels and CFTR. *Pflugers Arch.* 2015; 467 (7): 1403–15. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00424-014-1595-y>
  36. Ragusa A., Svelato A., Santacroce C., Catalano P., Notarstefano V., Carnevali O., et al. Plasticenta: first evidence of microplastics in human placenta. *Environ Int.* 2021; 146: 106274. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106274>
  37. Li S., Wang Q., Yu H., Yang L., Sun Y., Xu N., et al. Polystyrene microplastics induce blood-testis barrier disruption regulated by the MAPK-Nrf2 signaling pathway in rats. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2021; 28: 47 921–31. DOI: <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s11356-021-13911-9>
  38. Cordani M., Somoza A. Targeting autophagy using metallic nanoparticles: a promising strategy for cancer treatment. *Cell Mol Life Sci.* 2019; 76 (7): 1215–42. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2973-y>
  39. Wright S.L., Kelly F.J. Plastic and human health: a micro issue? *Environ Sci Technol.* 2017; 51 (12): 6634–47. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.est.7b00423>
  40. Fleury J.-B., Baujlin V.A. Microplastics destabilize lipid membranes mechanical stretching. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2021; 118 (31): e2104610118. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.2104610118>
  41. Jani P., Halbert G.W., Langridge J., Florence A.T. Nanoparticle uptake by the rat gastrointestinal mucosa: quantitation and particle size dependency. *J Pharm Pharmacol.* 1990; 42 (12): 821–6. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1990.tb07033.x>
  42. Domenech J., de Britto M., Velázquez A., Pastor S., Hernández A., Marcos R., et al. Long-term effects of polystyrene nanoplastics in human intestinal Caco-2 cells. *Biomolecules.* 2021; 11 (10): 1442. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom11101442>
  43. Salvati A., Aberg C., dos Santos T., Varela J., Pinto P., Lynch I., et al. Experimental and theoretical comparison of intracellular import of polymeric nanoparticles and small molecules: toward models of uptake kinetics. *Nanomed Nanotechnol Biol Med.* 2011; 7 (6): 818–26. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nano.2011.03.005>
  44. Donkers J.M., Hoppener E.M., Grigoriev I., Will L., Melgert B.N., van der Zaan B., et al. Advanced epithelial lung and gut barrier models demonstrate passage of microplastic particles. *Micropl. Nanopl.* 2022; 2: 6. DOI: <https://doi.org/10.1186/s43591-021-00024-w>
  45. Lehner R., Wohlleben W., Septiadi D., Landsiedel R., Petri-Fink A., Rothen-Rutishauser B. A novel 3D intestine barrier model to study the immune response upon exposure to microplastics. *Arch Toxicol.* 2020; 94 (7): 2463–79. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02750-1>
  46. Horvatis T., Tammimga M., Liu B., Sebode M., Carambia A., Fischer L., et al. Microplastics detected in cirrhotic liver tissue. *EBio-Medicine.* 2022; 82: 104147. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104147>
  47. Schwabl P., Köppel S., Königshofer P., Bucsics T., Trauner M., Reiberger T., et al. Detection of various microplastics in human stool: a prospective case series. *Ann Intern Med.* 2019; 171 (7): 453–7. DOI: <https://doi.org/10.7326/M19-0618>
  48. Ibrahim Y.S., Tuan Anuar S., Azmi A.A., Wan Mohd Khalik W.M.A., Lehata S., Hamzah S.R., et al. Detection of microplastics in human colectomy specimens. *JGH Open.* 2021; 5 (1): 116–21. DOI: <https://doi.org/10.1002/jgh3.12457>
  49. Yan Z., Liu Y., Zhang T., Zhang F., Ren H., Zhang Y., et al. Analysis of microplastics in human feces reveals a correlation between fecal microplastics and inflammatory bowel disease status. *Environ Sci.* 2022; 56 (1): 414–21. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.est.1c03924>
  50. Galloway T.S., Cole M., Lewis C. Interactions of microplastic debris throughout the marine ecosystem. *Nat Ecol Evol.* 2017; 1 (5): 116. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41559-017-0116>
  51. Kurepa J., Shull T.E., Smalle J.A. Metabonomic analyses of the biocorona formed on TiO<sub>2</sub> nanoparticles incubated with plant leaf tissues. *J Nanobiotechnol.* 2020; 18 (1): 10. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12951-020-00592-8>
  52. Ramsperger A., Narayana V., Gross W., Mohanraj J., Thelakktai M., Greiner A., et al. Environmental exposure enhances the internalization of microplastic particles into cells. *Sci Adv.* 2020; 6 (50): 9. DOI: <https://doi.org/10.1126/sciadv.abd1211>
  53. Lesniak A., Campbell A., Monopoli M.P., Lynch I., Salvati A., Dawson K.A. Serum heat inactivation affects protein corona composition and nanoparticle uptake. *Biomaterials.* 2010; 31 (36): 9511–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.09.049>
  54. Yu F., Li Y., Huang C., Yang C., Chen C., Zhou T., et al. Adsorption behavior of the antibiotic levofloxacin on microplastics in the presence of different heavy metals in an aqueous solution. *Chemosphere.* 2020; 260: 127650. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.127650>
  55. Stock V., Fahrenson C., Thuenemann A., Dönmez M.H., Voss L., Böhmert L. Impact of artificial digestion on the sizes and shapes of microplastic particles. *Food Chem Toxicol.* 2020; 135: 111010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.111010>
  56. Chen X.J., Ma J.J., Yu R.L., Hu G.R., Yan Y. Bioaccessibility of microplastic-associated heavy metals using an in vitro digestion model and its implications for human health risk assessment. *Environ Sci Pollut Res.* 2022; 29 (51): 76 983–91. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11356-022-20983-8>
  57. Liu S., Wu X., Gu W., Yu J., Wu B. Influence of digestive process on intestinal toxicity of polystyrene microplastics as determined by in vitro Caco-2 models. *Chemosphere.* 2020; 256: 127204. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.127204>
  58. Luo H., Du Q., Zhong Z., Xu Y., Peng J. Protein-coated microplastics corona complex: an underestimated risk of microplastics. *Sci Total*

- Environ. 2022; 851 (1): 57948. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.157948>
59. Deng Y., Zhang Y., Qiao R., Bonilla M.M., Yang X., Ren H., et al. Evidence that microplastics aggravate the toxicity of organophosphorus flame retardants in mice (*Mus musculus*). *J Hazard Mater.* 2018; 357: 348–54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2018.06.017>
  60. Deng Y., Yan Z., Shen R., Wang M., Huang Y., Ren H., et al. Microplastics release phthalate esters and cause aggravated adverse effects in the mouse gut. *Environ Int.* 2020; 143: 105916. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105916>
  61. Cao J., Yang Q., Jiang J., Dalu T., Kadushkin A., Singh J., et al. Coronas of micro/nano plastics: a key determinant in their risk assessments. *Part Fibre Toxicol.* 2022; 19 (1): 55. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12989-022-00492-9>
  62. Du Y., Liu X., Dong X., Yin Z. A review on marine plastisphere: biodiversity, formation and role in degradation. *Comput Struct Biotechnol J.* 2022; 20: 975–88. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2022.02.008>
  63. Reisser J., Shaw J., Hallegraef G., Proietti M., Barnes D.K., Thums M., et al. Millimeter-sized marine plastics: a new pelagic habitat for microorganisms and invertebrates. *PLoS One.* 2014; 9 (6): e100289. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100289>
  64. Harrison J.P., Schratzberger M., Sapp M., Osborn A.M. Rapid bacterial colonization of low-density polyethylene microplastics in coastal sediment microcosms. *BMC Microbiol.* 2014; 14: 232. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12866-014-0232-4>
  65. Cholewińska P., Moniuszko H., Wojnarowski K., Pokorny P., Szeliowska N., Dobicki W., et al. The occurrence of microplastics and the formation of biofilms by pathogenic and opportunistic bacteria as threats in aquaculture. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19 (13): 8137. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph19138137>
  66. Schmidt V.T., Reveillaud J., Zettler E., Mincer T.J., Murphy L., Amaral-Zettler L.A. Oligotyping reveals community level habitat selection within the genus *Vibrio*. *Front Microbiol.* 2014; 5: 563. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00563>
  67. Rodrigues A., Oliver D.M., McCarron A., Quilliam R.S. Colonisation of plastic pellets (nurdles) by *E. coli* at public bathing beaches. *Mar Pollut Bull.* 2019; 139: 376–80. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2019.01.011>
  68. Hou D., Hong M., Wang Y., Dong P., Cheng H., Yan H., et al. Assessing the risks of potential bacterial pathogens attaching to different microplastics during the summer–autumn period in a mariculture cage. *Microorganisms.* 2021; 9 (9): 1909. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms9091909>
  69. Wu X., Pan J., Li M., Li Y., Bartlam M., Wang Y. Selective enrichment of bacterial pathogens by microplastic biofilm. *Water Res.* 2019; 165: 114979. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.watres.2019.114979>
  70. Parrish K., Fahrenfeld N.L. Microplastic biofilm in fresh-and wastewater as a function of microparticle type and size class. *Environ Sci Water Res Technol.* 2019; 5: 495–505. DOI: <https://doi.org/10.1039/c8ew00712h>
  71. Frère L., Maignien L., Chalopin M., Huvet A., Rinnert E., Morrison H., et al. Microplastic bacterial communities in the Bay of Brest: influence of polymer type and size. *Environ Pollut.* 2018; 242 (A): 614–25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.07.023>
  72. Zettler E.R., Mincer T.J., Amaral-Zettler L.A. Life in the «plastisphere»: microbial communities on plastic marine debris. *Environ Sci Technol.* 2013; 47 (13): 7137–46. DOI: <https://doi.org/10.1021/es401288x>
  73. Pham D.N., Clark L., Li M. Microplastics as hubs enriching antibiotic-resistant bacteria and pathogens in municipal activated sludge. *J Hazard Mater.* 2021; 2: 1000014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hazl.2021.1000014>
  74. Arias-Andres M., Klumper U., Rojas-Jimenez K., Grossart H.-P. Microplastic pollution increases gene exchange in aquatic ecosystems. *Environ Pollut.* 2018; 237: 253–61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.02.058>
  75. Yang Y., Liu G., Song W., Ye C., Lin H., Li Z., et al. Plastics in the marine environment are reservoirs for antibiotic and metal resistance genes. *Environ Int.* 2019; 123: 79–86. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.11.061>
  76. Mughini-Gras L., van der Plaats R.Q.J., van der Wielen P.W.J.J., Bauerlein P.S., de Roda Husman A.M. Riverine microplastic and microbial community compositions: a field study in the Netherlands. *Water Res.* 2021; 192: 116852. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.watres.2021.116852>
  77. Sun Y., Duan C., Cao N., Li X., Li X., Chen Y., et al. Effects of microplastics on soil microbiome: the impacts of polymer type, shape, and concentration. *Sci Total Environ.* 2022; 806 (pt 2): 150516. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.150516>
  78. Yuan J., Ma J., Sun Y., Zhou T., Zhao Y., Yu F. Microbial degradation and other environmental aspects of microplastics/plastics. *Sci Total Environ.* 2020; 715: 136968. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.136968>
  79. Fackelmann G., Sommer S. Microplastics and the gut microbiome: how chronically exposed species may suffer from gut. *Mar Pollut Bull.* 2019; 143: 193–203. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2019.04.030>
  80. Souza-Silva T., Oliveira I., da Silva G., Giusti F., Novaes R., Paula H. Impact of microplastics on the intestinal microbiota: a systematic review of preclinical evidence. *Life Sci.* 2022; 294: 120366. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120366>
  81. Lu L., Wan Z., Luo T., Fu Z., Jin Y. Polystyrene microplastics induce gut microbiota dysbiosis and hepatic lipid metabolism disorder in mice. *Sci Total Environ.* 2018; 631–632: 449–458. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.03.051>
  82. Jin Y., Lu L., Tu W., Luo T., Fu Z. Impacts of polystyrene microplastic on the gut barrier, microbiota and metabolism of mice. *Sci Total Environ.* 2019; 649: 308–17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.08.353>
  83. Sun H., Chen N., Yang X., Xia Y., Wu D. Effects induced by polyethylene microplastics oral exposure on colon mucin release, inflammation, gut microflora composition and metabolism in mice. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2021; 220: 112340. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.112340>
  84. Zhao N., Zhao M., Jin H. Microplastic-induced gut microbiota and serum metabolic disruption in Sparague-Dawley rats. *Environ Pollut.* 2023; 320: 121071. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2023.121071>
  85. Cheesman S.E., Neal J.T., Mittge E., Seredick B.M., Guillemin K. Epithelial cell proliferation in the developing zebrafish intestine is regulated by the Wnt pathway and microbial signaling via Myd88. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011; 108 (suppl 1): 4570–7. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1000072107>
  86. Nugrahapraja H., Sugiyo P.W.W., Putri B.Q., Ni'matuzahroh, Fatimah, Huang L., et al. Effects of microplastic on human gut microbiome: detection of plastic-degrading genes in human gut exposed to microplastics – preliminary study. *Environments.* 2022; 9 (11): 140. DOI: <https://doi.org/10.3390/environments9110140>
  87. Jiang P., Zhao S., Zhu L., Li D. Microplastic-associated bacterial assemblages in the intertidal zone of the Yangtze Estuary. *Sci Total Environ.* 2018; 624: 48–54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.12.105>
  88. Tu P., Xue J., Niu H., Tang Q., Mo Z., Zheng X., et al. Deciphering gut microbiome responses upon microplastic exposure via integrating metagenomics and activity-based metabolomics. *Metabolites.* 2023; 13 (4): 530. DOI: <https://doi.org/10.3390/metabol13040530>
  89. Zhang X., Wang H., Peng S., Kang J., Xie Z., Tang R., et al. Effect of microplastics on nasal and intestinal microbiota of the high-exposure population. *Front Public Health.* 2022; 10: 1005535. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1005535>
  90. Weiss G.A., Hennet T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cell Mol Life Sci.* 2017; 74 (16): 2959–77. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2509-x>

**Для корреспонденции**

Козлов Андрей Игоревич – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории антропоэкологии НИИ и Музея антропологии им. Д.Н. Анучина ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова, главный научный сотрудник Международной лаборатории исследований социальной интеграции ФГБОУ ВО НИУ ВШЭ, главный научный сотрудник ФГБНУ «МГНЦ»

Адрес: 125009, Российская Федерация, г. Москва, ул. Моховая, д. 11, стр. 1

Телефон: (495) 629-44-49

E-mail: dr.kozlov@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-6710-4862>

Козлов А.И.<sup>1-3</sup>, Парфентьева О.И.<sup>1</sup>, Гасанов Е.В.<sup>2</sup>

## Влияние экологических факторов на распространенность «экономных генотипов» как предикторов метаболических нарушений

The influence of environmental factors on the prevalence of «thrifty genotypes» as predictors of metabolic disorders

Kozlov A.I.<sup>1-3</sup>, Parfenteva O.I.<sup>1</sup>, Gasanov E.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», 125009, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», 101000, г. Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», 115478, г. Москва, Российская Федерация

<sup>1</sup> D. Anuchin Institute and Museum of Anthropology, Moscow State University, 125009, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> National Research University – Higher School of Economics Russia, 101000, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Research Centre of Medical Genetics, 115478, Moscow, Russian Federation

*Для выявления групп с повышенным риском развития ожирения и нарушений липидного метаболизма и энергетического обмена важно оценить вклад экологических факторов, повлиявших на популяционное распределение «экономных генотипов».*

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках исследовательской темы «Антропология евразийских популяций» (AAAA-A19-119013090163-2) НИИ и Музея антропологии МГУ, Программы фундаментальных исследований Национального исследовательского университета «Высшая школа экономики» и Государственного задания для ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова».

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов.** Концепция и дизайн исследования – Козлов А.И.; сбор, анализ материала, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все авторы.

**Для цитирования:** Козлов А.И., Парфентьева О.И., Гасанов Е.В. Влияние экологических факторов на распространенность «экономных генотипов» как предикторов метаболических нарушений // Вопросы питания. 2023. Т. 92, № 6. С. 18–27. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-6-18-27>

**Статья поступила в редакцию 30.06.2023. Принята в печать 30.10.2023.**

**Funding.** The study was carried out within the framework of the research project Anthropology of Eurasian Populations (AAAA-A19-119013090163-2) of the Research Institute and Museum of Anthropology, Moscow State University, Basic Research Program at Higher School of Economics University, and the State task for the Research Center of Medical Genetics.

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

**Contribution.** The concept and design of the study – Kozlov A.I., collection, analysis of the material – all authors, writing the text – all authors, editing, approval of the final version of the article – Kozlov A.I., responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

**For citation:** Kozlov A.I., Parfenteva O.I., Gasanov E.V. The influence of environmental factors on the prevalence of «thrifty genotypes» as predictors of metabolic disorders. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2023; 92 (6): 18–27. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-6-18-27> (in Russian)

**Received 30.06.2023. Accepted 30.10.2023.**

**Цель** исследования – систематизация и критический анализ опубликованных данных о популяционной изменчивости, связи с климатическими и экологическими характеристиками, ассоциации с традиционными типами хозяйствования и питания «экономных генотипов» APOE, UCP1, UCP3, FTO.

**Материал и методы.** Отбор публикаций последних 20–25 лет, представленных в базе данных PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>), проводили по ключевым словам обобщающего ранга (thrifty genotype, thrifty phenotype, drift genotype, экономный генотип, бережливый генотип, экономный фенотип, дрейфующий генотип), далее сужали до APOE, UCP, FTO. В финальный массив вошли публикации, рассматривающие ассоциацию генотипов с экологическими условиями проживания популяции.

**Результаты.** Проведенный отбор публикаций подтвердил этническую и географическую изменчивость распределения аллелей указанных генов. Однако характер этой изменчивости изучен недостаточно, вклад отдельных факторов природной и антропогенной среды остается неясным. Информация о географическом распределении аллелей гена APOE достаточно полна, но данные об «экономных генотипах» UCP и FTO требуют пополнения и систематизации.

**Заключение.** В популяциях, адаптированных к низким температурам, повышено носительство ассоциированных с эффективным несократительным термогенезом аллелей UCP1 и UCP3. Однако популяционно-географический паттерн изменчивости «экономных генотипов» UCP как детерминант избыточного жиротложения изучен недостаточно. Носительство мутантных вариантов FTO повышает адаптивность групп при традиционном образе жизни и питания, но дезадаптивно в урбанизированной среде. Влияние природно-экологических условий на формирование географического распределения аллелей FTO изучено недостаточно. Полученные результаты свидетельствуют о том, что учет сложившегося в прошлом характера природопользования и питания в исследуемых популяциях облегчит поиск экологических факторов, повлиявших на географическое распределение генотипов (и, соответственно, популяций с разным уровнем риска метаболических нарушений).

**Ключевые слова:** ожирение; сахарный диабет; энергетический обмен; питание; генетическая изменчивость; популяции человека

*“Thrifty genotypes” are the risk factors for obesity and lipid and energy metabolism disorders. Hence, it is important to assess the contribution of environmental factors that influenced the thrifty genotypes’ population distribution.*

**Aim** of the study – systematization and critical analysis of published data on population variability, relationship with climatic and environmental characteristics, association with traditional types of lifestyles, and nutrition for the «thrifty genotypes» of APOE, UCP1, UCP3, and FTO genes.

**Material and methods.** The selection of publications from the last 20–25 years presented in the PubMed database (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) was carried out by the keywords of the generalizing rank (thrifty genotype, thrifty phenotype, drift genotype), then narrowed down to the APOE, UCP, FTO. The final set includes publications that consider the association of genotypes with the ecological conditions of the population.

**Results.** Our analysis of publications has confirmed the ethnic and geographical variability in the allele distribution of APOE, UCP1, UCP3, and FTO genes. However, the nature of this variability hasn’t been studied sufficiently; the contribution of individual factors of the natural and anthropogenic environment remains unclear. The information on the geographical distribution of the APOE gene alleles is quite complete, while the data on the «thrifty genotypes» of UCP and FTO require further study.

**Conclusion.** The frequency of the UCP1 and UCP3 alleles associated with effective non-contractile thermogenesis is increased in populations adapted to low temperatures. However, the population-geographical pattern of the UCP thrifty genotypes’ variability as a determinant of increased fat deposition has been studied insufficiently. The carriage of FTO mutant variants increases the adaptability of groups with a traditional lifestyle and diet but is maladaptive in an urbanized environment. The influence of natural and ecological conditions on the formation of the FTO allele geographical distribution requires more attention. The results obtained allow us to propose the included groups’ ranking according to the past environmental management and nutrition will facilitate the search for ecological factors that influenced the geographical distribution of genotypes (and, accordingly, populations with different levels of risk of metabolic disorders).

**Keywords:** obesity; diabetes; energy metabolism; nutrition; genetic variability; human populations

Причины быстрого распространения в современном мире сахарного диабета (СД) 2 типа, ожирения, метаболического синдрома часто рассматриваются в рамках гипотезы «экономного генотипа», которая сегодня является важной составной частью общей концепции эволюционной медицины [1–3].

В наиболее общем виде суть гипотезы сводится к следующему. В условиях хронической или периодически повторяющейся острой нехватки пищи преимущество имели носители генотипов, позволявших направлять часть получаемой глюкозы не только на покрытие сиюминутных требований мозга и мышц, но и на сохранение ее в печени в виде гликогена. Запас энергоемкого вещества, формировавшийся благодаря таким «экономным», или «бережливым» (“thrifty”), генам-регуляторам, позволял противостоять периодическим гипокалорийным стрессам, снижая риск гибели от голода. Однако в современном мире, в условиях стабильной доступности пищи, «экономный генотип» повышает риск развития СД, ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний: запас гликогена не используется и, откладываясь в виде избыточной жировой ткани, приводит к нарушению динамического равновесия состава тела и энергетического баланса организма.

В первоначальных версиях гипотезы «экономного генотипа» во главу угла ставилась проблема инсулиннезависимого сахарного диабета (СД 2 типа) и детерминирующих его генов, но уже в конце 1990-х гг. в качестве кандидатов на включение в группу «экономных» рассматривался целый ряд генов-регуляторов различных этапов метаболизма углеводов и липидов, а позже – и энергетического обмена в целом. В рамках ограниченного по объему обзора мы рассмотрим только некоторые генетические регуляторы липидного метаболизма и энергетического обмена, включаемых в группу «экономных».

Это ген *APOE*, детерминирующий особенности усвоения жиров и состав тела [4, 5]; гены группы *UCP* – регуляторы процессов поддержания температурного баланса и локализации жировой ткани [6–9] и ген *FTO*, для аллелей которого установлена ассоциация с избыточной массой и ожирением [10].

Данных, однозначно указывающих, были «экономные генотипы» подвержены естественному отбору или оставались селективно нейтральными, до сих пор нет [11–13]. По мнению некоторых исследователей, это ослабляет позиции концепции «экономного генотипа», но если проблему рассматривать в дискурсе эволюционной экологии [14], то вопрос о характере механизмов, лежащих в основе эпидемии кардиометаболических нарушений – будь то влияние отбора, случайный дрейф генов или эпигенетическое программирование [15], – отходит на второй план. При этом экологический подход открывает определенные перспективы для выявления групп современного населения, подверженных повышенному риску распространения СД и ожирения. И для фундаментальной науки, и для прикладных целей

важно выявить и систематизировать экологические и антропогенные факторы, повлиявшие на популяционное распределение частот «экономных генотипов».

Рассмотрение доступной информации в формате систематического обзора важно для уточнения направлений дальнейших исследований, которые помогут выявить этнотерриториальные группы населения с повышенным риском развития метаболического синдрома, СД 2 типа и ожирения.

**Цель** исследования – систематизация и критический анализ основных сведений о популяционной изменчивости, связи с экологическими характеристиками, ассоциации с традиционными типами хозяйствования и обусловленными ими особенностями питания «экономных» генов – детерминант липидного и энергетического обмена *APOE*, *UCP1*, *UCP3*, *FTO*, вносящих вклад в распространение ожирения и метаболического синдрома.

## Материал и методы

В статье дан обзор рецензируемой научной литературы, представленной в базе данных PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>). Глубину поиска не задавали, но предпочтение отдавали работам обобщающего характера, опубликованным в последние 20–25 лет. Отбор публикаций для включения в анализ проводили в несколько этапов. На первом использовали ключевые слова обобщающего ранга (thrifty genotype, thrifty phenotype, drift genotype, экономный генотип, бережливый генотип, экономный фенотип, дрейфующий генотип). Далее из полученного массива отбирали работы, посвященные включенным в анализ генам – регуляторам липидного метаболизма (*APOE*, *UCP*) и энергетического обмена в целом (*FTO*). На завершающем этапе формировали массив публикаций, в которых популяционная изменчивость указанных генотипов рассматривается в контексте экологических характеристик региона проживания группы и ассоциаций с традиционными типами хозяйствования и обусловленными ими особенностями питания.

### Ген аполипопротеина Е (*APOE*)

Метаболически активный гликопротеин – аполипопротеин Е (АпоЕ) – играет важную роль в процессах транспорта жиров и липидного обмена в целом. Будучи лигандом специфических рецепторов печени и периферических тканей, он участвует в захвате и удалении липопротеинов, поддерживая гомеостаз обмена жиров. АпоЕ существует в виде изоформ Е2, Е3, Е4, формирование которых определяется соответствующими аллелями ( $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$ ,  $\epsilon 4$ ) гена *APOE* [4].

Участвующие в транспорте холестерина изоформы АпоЕ различаются по взаимодействию с липидами и липопротеинами. Варианты Е2 и Е3 связываются предпочтительно с липопротеинами высокой плотности, тогда как Е4 – с липопротеинами очень низкой плот-

ности. Клиренс несущих ApoE4 частиц относительно высок, что приводит к нарастанию содержания холестерина липопротеинов низкой плотности в плазме крови. Носительство аллеля APOE\*ε4 ассоциировано с самым высоким содержанием холестерина в плазме и желчи и наименьшим уровнем желчных кислот в желчи [16]. Соответственно, носительство этого аллеля рассматривается как фактор повышенного риска развития атеросклероза, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, ожирения [4, 5].

Среди наследственных детерминант липидного обмена ген APOE одним из первых стал рассматриваться в рамках концепции «экономного генотипа».

На различия в частотах носительства аллелей APOE\*ε3 и \*ε4 в группах с разным вкладом в жизнеобеспечение ресурсов охоты и собирательства, с одной стороны, и продукции сложившегося сельского хозяйства – с другой, одними из первых указали R.M. Corbo и R. Scacchi [17]. Согласно проведенному ими анализу, аллель \*ε3 более распространен в популяциях с давно сложившейся сельскохозяйственной экономикой, тогда как носительство \*ε4 повышено в группах со значительным вкладом охоты и собирательства, невысоким развитием производящего хозяйства и нестабильной доступностью пищи. Дальнейшие исследования показали, что распределение аллелей гена APOE ассоциировано с типом питания группы: чем больше вклад продуктов охоты и арктического животноводства и ниже доля продукции земледелия, тем выше носительство \*ε4 [18].

Результаты систематических обзоров подтверждают, что носительство APOE\*ε4, в противоположность \*ε3, снижает опасность метаболических нарушений при характерных для охотников-собирателей высоком потреблении пищевых жиров и «маятниковым» переходом от высоко- к низколипидной диете за счет более полного усвоения ω-3 полиненасыщенных жирных кислот и повышенной способности к агрегации протеинов [19, 20]. Таким образом, и медицинские, и антропологические данные хорошо укладываются в рамки концепции «экономного генотипа».

При этом, однако, до сих пор открыт вопрос о влиянии экологических факторов на распределение аллелей гена APOE в популяциях различных регионов.

Преимущественно широтный градиент изменения частот аллелей APOE\*ε3 и \*ε4 в популяциях Старого Света с нарастанием \*ε4 к северу был показан еще в работе [17], что подтвердили многочисленные исследования с разным уровнем охвата популяций: населения Евразии в целом, Европы, различных провинций Китая [4, 21]. В российских выборках корреляция частот APOE\*ε4 и географической широты локализации популяции составила  $r=0,771$ , что очень близко к оценкам для Евразии в целом ( $r=0,71$ , по данным [21]). Установлено также, что в высокоширотных и северных регионах Евразии даже в пределах одной этнической группы распределение аллелей гена APOE отличается от характерного для населения более южных областей более высоким носительством \*ε4 [21].

Важной задачей стал поиск ассоциаций между географическим распределением генотипов APOE и потенциально влиявшими на него природными факторами.

Работа [22] включила информацию о 268 выборках из различных регионов мира. Помимо частот аллелей гена APOE, в анализ были включены данные о географической широте, высоте над уровнем моря, среднегодовой температуре по данным за 30 лет, дневным и годовым перепадам температур в регионе проживания группы, а также палеоклиматические материалы, в частности предполагаемые температуры в период плейстоцена. Исследование показало, что частота носительства \*ε4 ассоциирована с современными температурами меньше, чем с географической широтой (хотя уровень связи с температурами повысился после введения поправки на предполагаемые климатические характеристики эпохи палеолита). Высота над уровнем моря оказалась незначительным фактором. Обнаружено U-образное географическое распределение носительства APOE\*ε4 с самыми низкими частотами в средних широтах и умеренной климатической зоне, т.е. в регионах, требующих минимальных затрат на поддержание активности физиологических систем, обеспечивающих охлаждение или согревание организма.

#### Ген UCP1

Трансфер электронов по электрон-транспортной цепи и перенос протонов сопровождается синтезом аденозинтрифосфата (АТФ). Однако эти процессы не сопряжены на 100%, в ряде случаев наблюдается утечка протонов, контролируемая белками, расположенными на внутренней мембране митохондрий – термогенами или разобщающими белками (uncoupling proteins, UCPs) [6]. В процессе такой утечки химическая энергия преобразуется в тепловую. Исследователи предположили, что разобщающие белки могут быть задействованы в регуляции температуры тела: несократительном термогенезе (nonshivering thermogenesis). Несократительный термогенез в бурой жировой ткани является эффективным способом поддержания гомеостаза при снижении температуры ниже комфортной для организма.

D. Sellayah [23] было высказано предположение, что при обитании древних людей в далеких от термонейтральных условиях преимущество имели носители генотипов, детерминировавших нарастание массы и активности бурой жировой ткани. Такой адаптивный вариант фиксировался в геноме, что подтверждается популяционно-генетическими исследованиями. В современных популяциях в регионах со среднегодовой температурой не выше 20 °С частота генетических вариантов UCP1, повышающих уровень экспрессии, возрастает, что, по-видимому, обусловлено более эффективной теплопродукцией [24]. Географическая изменчивость генетических вариантов UCP1 (rs3113195, rs6536991, rs1800592, rs9995751) подтверждена в ряде работ [11, 24]. Изучение ДНК, выделенной из скелетных останков древних огнеземельцев субантарктической зоны

Южной Америки [25], как и результаты исследований геномов современных популяций Сибири, Гренландии и Аляски [26], подтвердило отбор генетических вариантов, ассоциированных с более активной бурой жировой тканью и несократительным термогенезом. В Северном полушарии показатели гетерозиготности по вариантам задействованных в несократительном термогенезе генов в северных популяциях выше, чем в африканских, что указывает на отбор более эффективных с точки зрения термогенеза аллелей, но не на случайный дрейф генов. А. Hapsock и соавт. [11] выявили нелинейную зависимость между распространенностью генетических вариантов *UCP1* и климатическими факторами, что может говорить о действии отбора только в определенных популяциях. М. Sazzini и соавт. [12] обнаружили, что отбор ассоциированных с развитием устойчивости к холоду генетических вариантов может происходить в одних популяциях, но при этом частота таких вариантов не будет меняться в других. Это может свидетельствовать о взаимодействии вариантов *UCP1* с другими генами носителя, о важности генетического контекста действия аллеля.

Масса и плотность бурой жировой ткани отрицательно ассоциированы с общим содержанием жировой ткани у женщин и висцеральным жиротложением у мужчин [27]. При исследовании профиля экспрессии *UCP1* у лиц с различными значениями индекса массы тела оказалось, что у пациентов с патологическим ожирением более низкое содержание мРНК *UCP1* в белой жировой ткани по сравнению с контрольной группой с меньшими значениями индекса массы тела [28]. Молекулярно-генетические исследования также свидетельствуют в пользу участия *UCP1* в регуляции массы тела. В 1994 г. исследователи из Лавальского университета, проведя 12-летнее лонгитюдное исследование 261 добровольца из 64 семей (123 родителей и 138 детей), обнаружили, что лица, которые набирали массу тела активнее, чаще являлись носителями одного из аллелей гена *UCP1* (rs1800592) [29]. Одни исследователи подтвердили ассоциации [30], другие – нет [31]. При обследовании более 3000 японцев значимые ассоциации между A-3826G полиморфизмом *UCP1* и содержанием висцерального жира были обнаружены, но только у лиц, проходивших обследования в зимнее время [32]. Исследования выявили ассоциации с повышенным жиротложением в абдоминальной области [33], с более высоким содержанием глюкозы в крови, уровнем общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и более низким содержанием липопротеинов высокой плотности [34].

### Ген *UCP3*

Известны 2 белка, отчасти гомологичных по структуре *UCP1* – *UCP2* и *UCP3*. Если для *UCP2* связь с климатическими факторами не подтвердилась [11], то вопрос о функциональной роли *UCP3* остается открытым [35]. Поскольку этот белок обнаруживается в митохондриях бурой жировой ткани, его связывают с несократи-

тельным термогенезом. В популяциях, на протяжении долгого времени проживающих на территориях с низкими среднегодовыми температурами, увеличено носительство генетических вариантов, повышающих уровень экспрессии *UCP3*, в частности rs1800849 [11]. Такая географическая изменчивость обусловлена действием отбора, а не случайным дрейфом генов [11]. В связи с этим возникает вопрос, связано ли действие отбора с климатическими условиями или в игру вступают какие-то другие факторы.

Хотя частота rs1800849 практически линейно возрастает со снижением среднегодовой минимальной температуры воздуха [11], уровень экспрессии *UCP3* зависит не от температурных условий, а меняется в ответ на количество потребленных калорий [36].

Исходя из этого можно предположить, что отбор вариантов *UCP3* в условиях северных широт может быть обусловлен комбинацией влияния климата и типа питания, сложившегося в этих популяциях.

### Ген *FTO*

Первый из генов, идентифицированных путем полногеномного анализа (genome-wide association studies, GWAS), чей полиморфизм ассоциирован с предрасположенностью к ожирению, – ген *FTO* (fat mass and obesity associated) [10]. Он кодирует белок *FTO*, m<sup>6</sup>A РНК-деметилазу, наиболее выражено экспрессирующуюся в головном мозге, в основном в регулирующих энергетический обмен ядрах гипоталамуса, в частности ответственных за чувства насыщения и голода. Данный ген присутствует у всех позвоночных животных и отличается значительным консерватизмом, что говорит о его вовлеченности в основные процессы жизнедеятельности. Экспрессия гена зависит от метаболического статуса в конкретный момент жизни организма, его возраста и энергозатрат [10], но механизмы регуляции экспрессии *FTO* остаются неясными. Участвуя в модификации РНК, *FTO* регулирует активность множества генов [10], что, с одной стороны, говорит о глобальности его функции, с другой – затрудняет выявление конкретных механизмов действия, оставляя их до сего дня неясными.

В свете консерватизма гена и глобальности процессов, в которых он участвует, неудивительно, что его полиморфизм связан с точечными мутациями (single-nucleotide polymorphism, SNP), затрагивающими в основном регуляторную, а не белок-кодирующую часть гена, хотя для некоторых аллельных вариантов *FTO* предполагается различная активность в отношении белков-партнеров [37]. Многие из выявленных аллельных вариантов *FTO* имеют неравновесное сцепление, а полиморфизмы группируются в определенных участках гена, что подразумевает действие отбора на них и зависимость активности аллелей от окружающих генов, от генетического контекста [10]. И действительно, конкретные полиморфные варианты *FTO* имеют ярко выраженную этническую специфичность, встречаясь в группах более или менее узкого единого происхождения [38]. Более того, сама ассоциация конкретных полиморфизмов *FTO*

с ожирением имеет этническую зависимость: в частности один и тот же полиморфизм является фактором риска ожирения у белых европейцев, но не является таковым у китайцев, африканцев или населения Латинской Америки, и наоборот [39]. Так, 35 вариантов полиморфизма *FTO*, ассоциированных с ожирением у европейцев, локализованы в первом интроне, тогда как 7 из 11 вариантов, повышающих риск ожирения у африканцев и жителей Латинской Америки, соответственно, в восьмом интроне [38]. Все вместе это подразумевает зависимость распределения вариантов *FTO* от происхождения людей, их генетического статуса, предполагает широкий базис для естественного отбора, но не дает ответа на вопрос о его факторах. Это роднит картину, наблюдаемую для *FTO*, с той же для *UCP1*.

Поиск ассоциаций полиморфизма *FTO* с условиями жизни и адаптациями к ним привел к нахождению связей с диетой [40, 41], физической активностью [42], алкогольной зависимостью [42, 43]. Как и следовало ожидать, почти во всех случаях проявляется этническая специфичность. Грубо обобщая, можно констатировать, что большинство мутаций *FTO* ассоциировано с повышенным потреблением сахаров, что ведет к ожирению только в условиях пониженной физической активности. Более того, подобный эффект имеет зависимость от пола [38, 42].

Ввиду негативного эффекта подобных мутаций *FTO* возникает резонный вопрос: отчего они так широко распространены и почему превалируют в различных группах?

Ответ связан с тем, что условия пониженной физической активности и связанного с ними ожирения характерны только для развитых обществ современности и мало представлены в истории человечества. Это доказывает исследование, выявившее зависимость наличия ассоциации полиморфизма *FTO* с периодом рождения человека. В частности, рожденные до 1942 г. граждане США, являвшиеся носителями признанных ныне строго ассоциированными с ожирением генотипов *FTO*, в отличие от более молодых, не демонстрировали изменения массы тела [44]. Это говорит о влиянии условий жизни на проявление генотипа и изменение направления естественного отбора. Вероятно, в условиях нормальной физической активности многие аллельные варианты *FTO* давали определенное преимущество их носителям и способствовали их выживанию. При этом проявляли себя данные мутации только в комплексе аллельных вариантов других генов, вовлеченных в метаболизм. В этом ключе концепция «экономного генотипа» вполне применима к *FTO*.

В подтверждение этой точки зрения сошлемся на исследование Z. Zhang и соавт. [45], авторы которого объединили данные, полученные на лабораторных животных, с результатами генетического типирования представителей различных популяций *H. sapiens*. Исследователи показали, что у мышей носительство аллеля *S* гена *FTO* (rs1421085) ассоциировано с повышенной термогенной способностью и устойчивостью к ожирению,

вызванному диетой с высоким содержанием жиров. При этом в популяциях человека частоты rs1421085 *T>C* нарастают у европеоидов с юга на север и с запада на восток, достигая пиковых значений на территории Сибири, тогда как в различных группах африканского населения ассоциаций частот rs1421085 с географическими координатами региона проживания или температурами не выявлено. Учитывая, что данный вариант *FTO* влияет на распределение бурого жира и массу тела новорожденных, его носительство можно рассматривать как адаптацию к холодным условиям Евразии при ее заселении африканским человечеством в плейстоцене [46]. В этом смысле положительный эффект мутации *FTO* ограничен не только историческими условиями, но и возрастной группой, поскольку бурый жир играет существенную роль только в первые недели жизни человека. В современном мире и в зрелом возрасте тот же вариант гена *FTO* несет негативный эффект, повышая риск ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний [45]. К сожалению, подобные исследования для других полиморфных вариантов *FTO* отсутствуют, а сложность регуляции гена и полнота процессов, в которые его продукт вовлечен, затрудняют поиск целей для анализа их влияния.

## Заключение

Результаты проведенного обзора подтвердили, что относящиеся к группе «экономных» («thrifty») гены *APOE*, *UCP1*, *UCP3* и *FTO* проявляют этническую и географическую изменчивость в распределении аллелей. Следует признать, однако, что характер этой изменчивости изучен недостаточно.

Прежде всего фрагментарны данные о пространственном распределении «экономных» генов – детерминант липидного и энергетического обмена. В частности, информация о географическом распределении аллелей гена *APOE* существенно превышает данные о генах *UCP* и *FTO*, которые настоятельно требуют пополнения.

Но если быстрое накопление сведений о частотах аллелей в различных популяциях обеспечено бурным развитием молекулярной и популяционной генетики, то анализ новых материалов потребует взаимодействия специалистов разных специальностей. Подходы и алгоритмы таких комплексных исследований еще следует разработать.

Это подтверждается тем фактом, что даже для наиболее изученного гена *APOE* влияние экологических условий на формирование географического распределения аллелей остается во многом не раскрытым. В частности, дальнейшего углубленного изучения требует вклад таких факторов, как географическая широта, среднегодовые температуры и их дневные и годовые перепады, уровень инсоляции и ультрафиолетовой радиации в регионе проживания группы.

Представляется перспективным анализ популяционно-географического паттерна встречаемости аллелей

генов *UCP*, протективных по отношению к избыточному жируотложению. Для генов разобщающих белков *UCP* показана географическая изменчивость вследствие действия отбора в умеренных и высоких широтах, где было важно развитие устойчивости к холодным условиям среды и наблюдались периоды скудности рациона. В популяциях, долгое время проживавших в условиях северных широт, можно ожидать увеличения частот аллелей, ассоциированных с устойчивостью к холоду, т.е. более активным/эффективным несократительным термогенезом, а у обитателей теплых климатических зон, наоборот, снижения их носительства. Однако имеющиеся материалы относительно скудны и нуждаются в пополнении.

Согласно современным данным носительство мутантных вариантов *FTO* повышает адаптивность групп с образом жизни и питания, присущих охотникам-собирателям и коренному населению высокоширотных регионов, но оказывается дезадаптивным при переходе к питанию и уровню повседневных энергетических трат,

характерным для современного городского населения. При этом влияние экологических условий на формирование географического распределения аллелей *FTO* остается не вполне ясным.

Слабо изучен вклад в распределение рассмотренных «экономных» генов отдельных факторов антропогенной среды. Полученные результаты дают основание предположить, что учет характера сложившихся в отдаленном прошлом особенностей природопользования и питания в изучаемых группах населения облегчит поиск экологических факторов, повлиявших на географическое распределение генотипов (и, соответственно, популяций с различным уровнем риска метаболических нарушений).

В целом имеющиеся данные подтверждают наличие этнической и географической изменчивости в распределении «экономных» генотипов и реальность вклада экологических факторов. Однако понимание деталей и закономерностей этой изменчивости требует совместных усилий нутрициологов, биоинформатиков, антропологов, экологов.

## Сведения об авторах

*Козлов Андрей Игоревич (Andrey I. Kozlov)* – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории антропозологии НИИ и Музея антропологии им. Д.Н. Анучина ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова, главный научный сотрудник Международной лаборатории исследований социальной интеграции ФГБОУ ВО НИУ ВШЭ, главный научный сотрудник ФГБНУ «МГНЦ» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: dr.kozlov@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-6710-4862>

*Парфентьева Ольга Ивановна (Olga I. Parfenteva)* – кандидат биологических наук, научный сотрудник НИИ и Музея антропологии им. Д.Н. Анучина ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова (Москва, Российская Федерация)

E-mail: parfenteva.olga@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-7895-6887>

*Гасанов Евгений Валерьевич (Evgeny V. Gasanov)* – кандидат химических наук, старший научный сотрудник Международной лаборатории исследований социальной интеграции ФГБОУ ВО НИУ ВШЭ (Москва, Российская Федерация)

E-mail: gasanovev@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-5020-9406>

## Литература

- Robertson O.C., Marceau K., Moding K.J., Knopik V.S. Developmental pathways linking obesity risk and early puberty: the thrifty phenotype and fetal overnutrition hypotheses // *Dev. Rev.* 2022. Vol. 66. Article ID 101048. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dr.2022.101048>
- Vourdoumpa A., Paltoglou G., Charmandari E. The genetic basis of childhood obesity: a systematic review // *Nutrients.* 2023. Vol. 15. P. 1416. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu15061416>
- Wu T., Xu S. Understanding the contemporary high obesity rate from an evolutionary genetic perspective // *Hereditas.* 2023. Vol. 160, N 1. P. 5. DOI: <https://doi.org/10.1186/s41065-023-00268-x>
- Abondio P., Sazzini M., Garagnani P., Boattini A., Monti D., Franceschi C. et al. The genetic variability of APOE in different human populations and its implications for longevity // *Genes (Basel).* 2019. Vol. 10, N 3. P. 222. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes10030222>
- Semaev S., Shakhtshneider E., Shcherbakova L., Ivanoshchuk D., Orlov P., Maluyutina S. et al. Associations of APOE gene variants rs429358 and rs7412 with parameters of the blood lipid profile and the risk of myocardial infarction and death in a white population of Western Siberia // *Curr. Issues Mol. Biol.* 2022. Vol. 44, N 4. P. 1713–1724. DOI: <https://doi.org/10.3390/cimb44040118>
- Nicholls D.G., Bernson V.S., Heaton G.M. The identification of the component in the inner membrane of brown adipose tissue mitochondria responsible for regulating energy dissipation // *Experientia Suppl.* 1978. Vol. 32. P. 89–93. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-0348-5559-4\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-0348-5559-4_9)
- Парфентьева О.И. Ассоциации 3826A>G полиморфизма гена *UCP1* (rs1800592) и уровня физической активности с центральным ожирением // *Вестник Московского университета. Серия 23: Антропология.* 2020. № 4. С. 90–98. DOI: <https://doi.org/10.32521/2074-8132.2020.4.090-098>
- Dinas P.C., Nintou E., Vliora M., Pravednikova A.E., Sakellariou P., Witkowitz A. et al. Prevalence of uncoupling protein one genetic polymorphisms and their relationship with cardiovascular and metabolic health // *PLoS One.* 2022. Vol. 17, N 4. Article ID e0266386. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266386>
- Chan P.-C., Hsieh P.-S. The role and regulatory mechanism of brown adipose tissue activation in diet-induced thermogenesis in health and diseases // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23. P. 9448. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23169448>
- Huang C., Chen W., Wang X. Studies on the fat mass and obesity-associated (FTO) gene and its impact on obesity-associated diseases // *Genes Dis.* 2022. Vol. 10, N 6. P. 2351–2365. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2022.04.014>
- Hancock A.M., Clark V.J., Qian Y., Di Rienzo A. Population genetic analysis of the uncoupling proteins supports a role for UCP3 in human cold resistance // *Mol. Biol. Evol.* 2011. Vol. 28, N 1. P. 601–614. DOI: <https://doi.org/10.1093/molbev/msq228>
- Sazzini M., Schiavo G., De Fanti S., Martelli P.L., Casadio R., Luiselli D. Searching for signatures of cold adaptations in modern and archaic humans: hints from the brown adipose tissue genes // *Heredity.* 2014. Vol. 113, N 3. P. 259–267. DOI: <https://doi.org/10.1038/hdy.2014.24>
- Aisyah R., Sadewa A.H., Patria S.Y., Wahab A. The PPARG1A is the gene responsible for thrifty metabolism related metabolic diseases:

- a scoping review // *Genes*. 2022. Vol. 13. P. 1894. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes13101894>
14. Sellayah D., Gagampang F., Cox R. On the evolutionary origins of obesity: a new hypothesis // *Endocrinology*. 2014. Vol. 155, N 5. P. 1573–1588. DOI: <https://doi.org/10.1210/en.2013-2103>
  15. Meeks K.A.C., Bentley A.R., Adeyemo A.A., Rotimi C.N. Evolutionary forces in diabetes and hypertension pathogenesis in Africans // *Hum. Mol. Genet.* 2021. Vol. 30, N R1. P. R110–R118. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddaa238>
  16. Григорьева И.Н., Нотова Т.Е. Полиморфизм гена аполипопротеина Е, желчнокаменная болезнь, сахарный диабет 2 типа и нарушения липидного обмена // *Атеросклероз*. 2023. Т. 19, № 1. С. 47–56. DOI: <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2023-19-1-47-56>
  17. Corbo R.M., Scacchi R. Apolipoprotein E (APOE) allele distribution in the world. Is APOE\*4 a «thrifty» allele? // *Ann. Hum. Genet.* 1999. Vol. 63, pt 4. P. 301–310. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1469-1809.1999.6340301.x>
  18. Козлов А.И., Вершубская Г.Г., Боринская С.А. Дивергенция генетических характеристик у антропологически родственных популяций при разных типах хозяйствования // *Вестник Московского университета. Серия 23: Антропология*. 2020. № 4. С. 99–110. DOI: <https://doi.org/10.32521/2074-8132.2020.4.099-110>
  19. Egert S., Rimbach G., Huebbe P. ApoE genotype: from geographic distribution to function and responsiveness to dietary factors // *Proc. Nutr. Soc.* 2012. Vol. 71, N 3. P. 410–424. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0029665112000249>
  20. Yassine H.N., Finch C.E. APOE alleles and diet in brain aging and Alzheimer's disease // *Front. Aging Neurosci.* 2020. Vol. 12. P. 150. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00150>
  21. Borinskaya S.A., Kal'ina N.R., Sanina E.D., Kozhekbaeva ZH.M., Gupalo E.Iu., Garmash I.V., et al. Polymorphism of the apolipoprotein E gene (APOE) in the populations of Russia and neighboring countries // *Genetika*. 2007. Vol. 43, N 10. P. 1201–1207. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1022795407100158>
  22. Eisenberg D.T., Kuzawa C.W., Hayes M.G. Worldwide allele frequencies of the human apolipoprotein E gene: climate, local adaptations, and evolutionary history // *Am. J. Phys. Anthropol.* 2010. Vol. 143, N 1. P. 100–111. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajpa.21298>
  23. Sellayah D. The impact of early human migration on brown adipose tissue evolution and its relevance to the modern obesity pandemic // *J. Endocr. Soc.* 2019. Vol. 3, N 2. P. 372–86. DOI: <https://doi.org/10.1210/js.2018-00363>
  24. Nishimura T., Katsumura T., Motoi M., Oota H., Watanuki S. Experimental evidence reveals the UCP1 genotype changes the oxygen consumption attributed to non-shivering thermogenesis in humans // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7, N 1. Article ID 5570. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05766-3>
  25. Watanabe M., Risi R., Tafuri M.A., Silvestri V., D'Andrea D., Raimondo D. et al. Bone density and genomic analysis unfold cold adaptation mechanisms of ancient inhabitants of Tierra del Fuego // *Sci. Rep.* 2021. Vol. 11, N 1. Article ID 23290. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02783-1>
  26. Raghavan M., Steinrücken M., Harris K., Schiffls S., Rasmussen S., DeGiorgio M. et al. Genomic evidence for the Pleistocene and recent population history of Native Americans // *Science*. 2015. Vol. 349, N 6250. Article ID aab3884. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aab3884>
  27. Tanaka R., Fuse S., Kuroiwa M., Amagasa S., Endo T., Ando A. et al. Vigorous-intensity physical activities are associated with high brown adipose tissue density in humans // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020. Vol. 17, N 8. P. 2796. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph17082796>
  28. Esterbauer H., Oberkofler H., Liu Y.M., Breban D., Hell E., Kremppler F., Patsch W. Uncoupling protein-1 mRNA expression in obese human subjects: the role of sequence variations at the uncoupling protein-1 gene locus // *J. Lipid Res.* 1998. Vol. 39, N 4. P. 834–844.
  29. Clement K., Ruiz J., Cassard-Doulcier A.M., Bouillaud F., Ricquier D., Basdevant A. et al. Additive effect of A/G (-3826) variant of the uncoupling protein gene and the Trp64Arg mutation of the b3-adrenergic receptor gene on weight gain in morbid obesity // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1996. Vol. 20, N 12. P. 1062–1066.
  30. Oppert J.M., Vohl M.C., Chagnon M., Dionne F.T., Cassard-Doulcier A.M., Ricquier D. et al. DNA polymorphism in the uncoupling protein (UCP) gene and human body fat // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1994. Vol. 18, N 8. P. 526–531.
  31. Brondani L.A., de Souza B.M., Assmann T.S., Boucas A.P., Bauer A.C., Canani L.H. et al. Association of the UCP polymorphisms with susceptibility to obesity: case-control study and meta-analysis // *Mol. Biol. Res.* 2014. Vol. 41, N 8. P. 5053–5067. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11033-014-3371-7>
  32. Nakayama K., Miyashita H., Yanagisawa Y., Iwamoto S. Seasonal effects of UCP1 gene polymorphism on visceral fat accumulation in Japanese adults // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, N 9. Article ID e74720. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074720>
  33. Ho Cha M., Soo Kim K., Suh D., Chung S.I., Yoon Y. A UCP1-412A>C polymorphism is associated with abdominal fat area in Korean women // *Hereditas*. 2008. Vol. 145, N 5. P. 231–7. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1601-5223.2008.02071.x>
  34. Heilbronn L.K., Kind K.L., Pancewicz E., Morris A.M., Noakes M., Clifton P.M. Association of -3826G variant in uncoupling protein-1 with increased BMI in overweight Australian women // *Diabetologia*. 2000. Vol. 43. P. 242–244. DOI: <https://doi.org/10.1007/s001250050036>
  35. Boss O., Samec S., Paoloni-Giacobino A., Rossier C., Dulloo A., Seydoux J. et al. Uncoupling protein-3: a new member of the mitochondrial carrier family with tissue-specific expression // *FEBS Lett.* 1997. Vol. 408, N 1. P. 39–42. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(97\)00384-0](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(97)00384-0)
  36. Boss O., Samec S., Kuhne F., Bijlenga P., Assimacopoulos-Jeannet F., Seydoux J. et al. Uncoupling protein-3 expression in rodent skeletal muscle is modulated by food intake but not by changes in environmental temperature // *J. Biol. Chem.* 1998. Vol. 273, N 11. P. 5–8. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.273.1.5>
  37. Peters U., North K.E., Sethupathy P., Buyske S., Haessler J., Jiao S. et al. A systematic mapping approach of I6q12.2/FTO and BMI in more than 20,000 African Americans narrows in on the underlying functional variation: results from the Population Architecture using Genomics and Epidemiology (PAGE) study // *PLoS Genet.* 2013. Vol. 9, N 1. Article ID e1003171. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003171>
  38. Tan L.J., Zhu H., He H., Wu K.H., Li J., Chen X.D. et al. Replication of 6 obesity genes in a meta-analysis of genome-wide association studies from diverse ancestries // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, N 5. Article ID e96149. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096149>
  39. Hardy D.S., Garvin J.T., Mersha T.B., Racette S.B. Ancestry specific associations of FTO gene variant and metabolic syndrome: a longitudinal ARIC study // *Medicine (Baltimore)*. 2020. Vol. 99, N 6. Article ID e18820. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018820>
  40. Brunkwall L., Ericson U., Hellstrand S., Gullberg B., Orho-Melander M., Sonestedt E. Genetic variation in the fat mass and obesity-associated gene (FTO) in association with food preferences in healthy adults // *Food Nutr. Res.* 2013. Apr 12. P. 57. DOI: <https://doi.org/10.3402/fnr.v57i0.20028>
  41. Seral-Cortes M., Larruy-García A., De Miguel-Etayo P., Labayen I., Moreno L.A. Mediterranean diet and genetic determinants of obesity and metabolic syndrome in European children and adolescents // *Genes (Basel)*. 2022. Vol. 13, N 3. P. 420. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes13030420>
  42. Chermon D., Birk R. FTO common obesity SNPs interact with actionable environmental factors: physical activity, sugar-sweetened beverages and wine consumption // *Nutrients*. 2022. Vol. 14, N 19. P. 4202. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14194202>
  43. Leońska-Duniec A., Jastrzębski Z., Zarębska A., Maciejewska A., Ficek K., Cięszczyk P. Assessing effect of interaction between the FTO A/T polymorphism (rs9939609) and physical activity on obesity-related traits // *J. Sport Health Sci.* 2018. Vol. 7, N 4. P. 459–464. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2016.08.013>
  44. Rosenquist J.N., Lehrer S.F., Malley A.J., Zaslavsky A.M., Smoller J.W., Christakis N.A. Cohort of birth modifies the association between FTO genotype and BMI // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2015. Vol. 112, N 2. P. 354–359. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1411893111>
  45. Zhang Z., Chen N., Yin N., Liu R., He Y., Li D. et al. The rs1421085 variant within FTO promotes brown fat thermogenesis // *Nat. Metab.* 2023. Vol. 5, N 8. P. 1337–1351. DOI: <https://doi.org/10.1038/s42255-023-00847-2>
  46. Гасанов Е.В. Гибридизация в эволюции человека // *Вестник Московского университета. Серия 23: Антропология*. 2022. № 3. С. 72–85. DOI: <https://doi.org/10.32521/2074-8132.2022.3.072-085>

## References

1. Robertson O.C., Marceau K., Moding K.J., Knopik V.S. Developmental pathways linking obesity risk and early puberty: the thrifty phenotype and fetal overnutrition hypotheses. *Dev Rev.* 2022; 66: 101048. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dr.2022.101048>
2. Vourdoumpa A., Paltoglou G., Charmandari E. The genetic basis of childhood obesity: a systematic review. *Nutrients*. 2023; 15: 1416. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu15061416>
3. Wu T., Xu S. Understanding the contemporary high obesity rate from an evolutionary genetic perspective. *Hereditas*. 2023; 160 (1): 5. DOI: <https://doi.org/10.1186/s41065-023-00268-x>
4. Abondio P., Sazzini M., Garagnani P., Boattini A., Monti D., Franceschi C., et al. The genetic variability of APOE in different human populations and its implications for longevity. *Genes (Basel)*. 2019; 10 (3): 222. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes10030222>

5. Semaev S., Shakhshneider E., Shcherbakova L., Ivanoshchuk D., Orlov P., Maluyutina S., et al. Associations of APOE gene variants rs429358 and rs7412 with parameters of the blood lipid profile and the risk of myocardial infarction and death in a white population of Western Siberia. *Curr Issues Mol Biol.* 2022; 44 (4): 1713–24. DOI: <https://doi.org/10.3390/cimb44040118>
6. Nicholls D.G., Bernson V.S., Heaton G.M. The identification of the component in the inner membrane of brown adipose tissue mitochondria responsible for regulating energy dissipation. *Experientia Suppl.* 1978; 32: 89–93. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-0348-5559-4\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-0348-5559-4_9)
7. Parfent'eva O.I. Association of 3826A>G UCPI gene polymorphism and physical activity level with central obesity. *Vestnik Moskovskogo Universiteta. Seriya 23: Antropologiya [Bulletin of Moscow University. Series 23: Anthropology]*. 2020; (4): 90–8. DOI: <https://doi.org/10.32521/2074-8132.2020.4.090-098> (in Russian)
8. Dinas P.C., Nintou E., Vliora M., Pravednikova A.E., Sakellariou P., Witkowitz A., et al. Prevalence of uncoupling protein one genetic polymorphisms and their relationship with cardiovascular and metabolic health. *PLoS One.* 2022; 17 (4): e0266386. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266386>
9. Chan P.-C., Hsieh P.-S. The role and regulatory mechanism of brown adipose tissue activation in diet-induced thermogenesis in health and diseases. *Int J Mol Sci.* 2022; 23: 9448. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23169448>
10. Huang C., Chen W., Wang X. Studies on the fat mass and obesity-associated (FTO) gene and its impact on obesity-associated diseases. *Genes Dis.* 2022; 10 (6): 2351–65. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2022.04.014>
11. Hancock A.M., Clark V.J., Qian Y., Di Rienzo A. Population genetic analysis of the uncoupling proteins supports a role for UCP3 in human cold resistance. *Mol Biol Evol.* 2011; 28 (1): 601–14. DOI: <https://doi.org/10.1093/molbev/msq228>
12. Sazzini M., Schiavo G., De Fanti S., Martelli P.L., Casadio R., Luiselli D. Searching for signatures of cold adaptations in modern and archaic humans: hints from the brown adipose tissue genes. *Heredity.* 2014; 113 (3): 259–67. DOI: <https://doi.org/10.1038/hdy.2014.24>
13. Aisyah R., Sadewa A.H., Patria S.Y., Wahab A. The PPARGC1A is the gene responsible for thrifty metabolism related metabolic diseases: a scoping review. *Genes.* 2022; 13: 1894. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes13101894>
14. Sellayah D., Cagampang F., Cox R. On the evolutionary origins of obesity: a new hypothesis. *Endocrinology.* 2014; 155 (5): 1573–88. DOI: <https://doi.org/10.1210/en.2013-2103>
15. Meeks K.A.C., Bentley A.R., Adeyemo A.A., Rotimi C.N. Evolutionary forces in diabetes and hypertension pathogenesis in Africans. *Hum Mol Genet.* 2021; 30 (R1): R110–18. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddaa238>
16. Grigor'eva I.N., Notova T.E. Apolipoprotein E gene polymorphism, gallstone disease, diabetes 2 type and lipid metabolism disorders. *Atherosclerosis [Atherosclerosis]*. 2023; 19 (1): 47–56. DOI: <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2023-19-1-47-56> (in Russian)
17. Corbo R.M., Scacchi R. Apolipoprotein E (APOE) allele distribution in the world. Is APOE\*4 a «thrifty» allele? *Ann Hum Genet.* 1999; 63 (pt 4): 301–10. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1469-1809.1999.6340301.x>
18. Kozlov A.I., Verhubskaya G.G., Borinskaya S.A. The divergence of genetic complexes in anthropologically related populations with different types of management of natural resources. *Vestnik Moskovskogo Universiteta. Seriya 23: Antropologiya [Bulletin of Moscow University. Series 23: Anthropology]*. 2020; (4): 99–110. DOI: <https://doi.org/10.32521/2074-8132.2020.4.099-110> (in Russian)
19. Egert S., Rimbach G., Huebpe P. ApoE genotype: from geographic distribution to function and responsiveness to dietary factors. *Proc Nutr Soc.* 2012; 71 (3): 410–24. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0029665112000249>
20. Yassine H.N., Finch C.E. APOE alleles and diet in brain aging and Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci.* 2020; 12: 150. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00150>
21. Borinskaya S.A., Kal'ina N.R., Sanina E.D., Kozhekbaeva ZH.M., Gupalo E.I., Garmash I.V. et al. Polymorphism of the apolipoprotein E gene (APOE) in the populations of Russia and neighboring countries. *Genetika.* 2007; 43 (10): 1201–7. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1022795407100158>
22. Eisenberg D.T., Kuzawa C.W., Hayes M.G. Worldwide allele frequencies of the human apolipoprotein E gene: climate, local adaptations, and evolutionary history. *Am J Phys Anthropol.* 2010; 143 (1): 100–11. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajpa.21298>
23. Sellayah D. The impact of early human migration on brown adipose tissue evolution and its relevance to the modern obesity pandemic. *J Endocr Soc.* 2019; 3 (2): 372–86. DOI: <https://doi.org/10.1210/js.2018-00363>
24. Nishimura T., Katsumura T., Motoi M., Oota H., Watanuki S. Experimental evidence reveals the UCPI genotype changes the oxygen consumption attributed to non-shivering thermogenesis in humans. *Sci Rep.* 2017; 7 (1): ID 5570. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05766-3>
25. Watanabe M., Risi R., Tafuri M.A., Silvestri V., D'Andrea D., Raimondo D., et al. Bone density and genomic analysis unfold cold adaptation mechanisms of ancient inhabitants of Tierra del Fuego. *Sci Rep.* 2021; 11 (1): 23290. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02783-1>
26. Raghavan M., Steinrücken M., Harris K., Schiffels S., Rasmussen S., DeGiorgio M., et al. Genomic evidence for the Pleistocene and recent population history of Native Americans. *Science.* 2015; 349 (6250): aab3884. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aab3884>
27. Tanaka R., Fuse S., Kuroiwa M., Amagasa S., Endo T., Ando A., et al. Vigorous-intensity physical activities are associated with high brown adipose tissue density in humans. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17 (8): 2796. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph17082796>
28. Esterbauer H., Oberkofler H., Liu Y.M., Breban D., Hell E., Krempfer F., Patsch W. Uncoupling protein-1 mRNA expression in obese human subjects: the role of sequence variations at the uncoupling protein-1 gene locus. *J Lipid Res.* 1998; 39 (4): 834–44.
29. Clement K., Ruiz J., Cassard-Doulier A.M., Bouillaud F., Ricquier D., Basdevant A., et al. Additive effect of A/G (-3826) variant of the uncoupling protein gene and the Trp64Arg mutation of the b3-adrenergic receptor gene on weight gain in morbid obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1996; 20 (12): 1062–6.
30. Oppert J.M., Vohl M.C., Chagnon M., Dionne F.T., Cassard-Doulier A.M., Ricquier D., et al. DNA polymorphism in the uncoupling protein (UCP) gene and human body fat. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1994; 18 (8): 526–31.
31. Brondani L.A., de Souza B.M., Assmann T.S., Boucas A.P., Bauer A.C., Canani L.H., et al. Association of the UCP polymorphisms with susceptibility to obesity: case-control study and meta-analysis. *Mol Biol Res.* 2014; 41 (8): 5053–67. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11033-014-3371-7>
32. Nakayama K., Miyashita H., Yanagisawa Y., Iwamoto S. Seasonal effects of UCPI gene polymorphism on visceral fat accumulation in Japanese adults. *PLoS One.* 2013; 8 (9): e74720. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074720>
33. Ho Cha M., Soo Kim K., Suh D., Chung S.I., Yoon Y. A UCPI-412A>C polymorphism is associated with abdominal fat area in Korean women. *Heredity.* 2008; 145 (5): 231–7. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1601-5223.2008.02071.x>
34. Heilbronn L.K., Kind K.L., Pancewicz E., Morris A.M., Noakes M., Clifton P.M. Association of -3826G variant in uncoupling protein-1 with increased BMI in overweight Australian women. *Diabetologia.* 2000; 43: 242–4. DOI: <https://doi.org/10.1007/s001250050036>
35. Boss O., Samec S., Paoloni-Giacobino A., Rossier C., Dulloo A., Seydoux J., et al. Uncoupling protein-3: a new member of the mitochondrial carrier family with tissue-specific expression. *FEBS Lett.* 1997; 408 (1): 39–42. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(97\)00384-0](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(97)00384-0)
36. Boss O., Samec S., Kuhne F., Bijlenga P., Assimacopoulos-Jeannet F., Seydoux J., et al. Uncoupling protein-3 expression in rodent skeletal muscle is modulated by food intake but not by changes in environmental temperature. *J Biol Chem.* 1998; 273 (11): 5–8. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.273.1.5>
37. Peters U., North K.E., Sethupathy P., Buyske S., Haessler J., Jiao S., et al. A systematic mapping approach of 16q12.2/FTO and BMI in more than 20,000 African Americans narrows in on the underlying functional variation: results from the Population Architecture using Genomics and Epidemiology (PAGE) study. *PLoS Genet.* 2013; 9 (1): e1003171. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003171>
38. Tan L.J., Zhu H., He H., Wu K.H., Li J., Chen X.D., et al. Replication of 6 obesity genes in a meta-analysis of genome-wide association studies from diverse ancestries. *PLoS One.* 2014; 9 (5): e96149. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096149>
39. Hardy D.S., Garvin J.T., Mersha T.B., Racette S.B. Ancestry specific associations of FTO gene variant and metabolic syndrome: a longitudinal ARIC study. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99 (6): e18820. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018820>
40. Brunkwall L., Ericson U., Hellstrand S., Gullberg B., Orho-Melander M., Sonestedt E. Genetic variation in the fat mass and obesity-associated gene (FTO) in association with food preferences in healthy adults. *Food Nutr Res.* 2013; Apr 12: 57. DOI: <https://doi.org/10.3402/fnr.v57i0.20028>
41. Seral-Cortes M., Larruy-García A., De Miguel-Etayo P., Labayen I., Moreno L.A. Mediterranean diet and genetic determinants of obesity and metabolic syndrome in European children and adolescents. *Genes (Basel).* 2022; 13 (3): 420. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes13030420>

42. Chermon D., Birk R. FTO common obesity SNPs interact with actionable environmental factors: physical activity, sugar-sweetened beverages and wine consumption. *Nutrients*. 2022; 14 (19): 4202. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14194202>
43. Leońska-Duniec A., Jastrzębski Z., Zarębska A., Maciejewska A., Ficek K., Cięszczyk P. Assessing effect of interaction between the FTO A/T polymorphism (rs9939609) and physical activity on obesity-related traits. *J Sport Health Sci*. 2018; 7 (4): 459–64. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2016.08.013>
44. Rosenquist J.N., Lehrer S.F., Malley A.J., Zaslavsky A.M., Smoller J.W., Christakis N.A. Cohort of birth modifies the association between FTO genotype and BMI. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015; 112 (2): 354–9. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1411893111>
45. Zhang Z., Chen N., Yin N., Liu R., He Y., Li D., et al. The rs1421085 variant within FTO promotes brown fat thermogenesis. *Nat Metab*. 2023; 5 (8): 1337–51. DOI: <https://doi.org/10.1038/s42255-023-00847-2>
46. Gasanov E.V. Hybridization events in the human evolution. *Vestnik Moskovskogo Universiteta. Seriya 23: Antropologiya [Bulletin of Moscow University. Series 23. Anthropology]*. 2022; (3): 72–85. DOI: <https://doi.org/10.32521/2074-8132.2022.3.072-085> (in Russian)

**Для корреспонденции**

Сидорова Юлия Сергеевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»  
 Адрес: 109240, Российская Федерация, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14  
 Телефон: (495) 698-53-71  
 E-mail: sidorovaulia28@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-2168-2659>

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

## Инновационные методы экстракции биологически активных веществ из растительного сырья

Innovative methods for extracting biolactive compounds from plant materials

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

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

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

*Современные методы извлечения биологически активных веществ (БАВ) из различного сырья ориентированы на эффективность и экологичность, предполагают использование математических и статистических методов оптимизации, выбор экологически чистых растворителей и использование технологий вспомогательной экстракции.*

**Цель обзора** – представить и кратко обсудить актуальную информацию о современных технологических подходах к получению экстрактов БАВ растительного происхождения для использования в составах пищевых ингредиентов и специализированных пищевых продуктов.

**Материал и методы.** Для основного поиска источников использовали библиографическую базу PubMed, базы данных Scopus и Web of Science и поисковую систему Google Scholar. Глубина поиска составила 15 лет.

**Результаты.** В работе представлен краткий обзор современных подходов к извлечению, концентрированию и очистке полифенольных соединений из различного растительного сырья. В качестве вспомогательной технологии экстракции, направленной на разрушение/повышение проницаемости растительной клеточной стенки, успешно используется широкий набор физических методов: ультразвук, микроволновое излучение, гомогенизация, применение импульсного электрического поля, высокое гидростатическое давление, криодро-

**Финансирование.** Поисково-аналитическая работа проведена при финансировании РФФИ (грант № 19-16-00107-П), <https://rscf.ru/project/22-16-35008/>.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов.

**Вклад авторов.** Концепция и дизайн исследования – все авторы; сбор материала – все авторы; написание текста – Сидорова Ю.С., Мазо В.К.; редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все авторы.

**Для цитирования:** Сидорова Ю.С., Петров Н.А., Зорин С.Н., Мазо В.К. Инновационные методы экстракции биологически активных веществ из растительного сырья // Вопросы питания. 2023. Т. 92, № 6. С. 28–37. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-6-28-37>

**Статья поступила в редакцию** 07.12.2022. **Принята в печать** 30.10.2023.

**Funding.** The research was carried out with funding from the Russian Science Foundation (grant No. 19-16-00107-P), <https://rscf.ru/project/22-16-35008/>.

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

**Contribution.** The concept and design of the study – all authors; the collection of material – all authors; writing the text – Sidorova Yu.S., Mazo V.K.; editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

**For citation:** Sidorova Yu.S., Petrov N.A., Zorin S.N., Mazo V.K. Innovative methods for extracting biolactive compounds from plant materials. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2023; 92 (6): 28–37. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-6-28-37> (in Russian)

**Received** 07.12.2022. **Accepted** 30.10.2023.

бление. В работе дана краткая характеристика каждого метода и проведена оценка его преимуществ и недостатков. Повышение безопасности пищевых продуктов и их соответствие экологическим нормам требует выбора безопасного, экологически чистого и при этом эффективного процесса экстракции. Для этих целей успешно используют ферментативную экстракцию, экологически чистые растворители, например глубокие эвтектические растворители, сверхкритическую жидкостную экстракцию и мембранные технологии. Использование математических и статистических методов может уменьшить общее количество испытаний, сократить стоимость и время проведения экспериментов. Применение этих методов в совокупности позволяет целенаправленно варьировать параметры процесса применительно к конкретному растительному сырью и конечному продукту, что обеспечивает возможность с высоким выходом выделять из растительного сырья концентраты БАВ.

**Заключение.** Внедрение инновационных технологических подходов к получению экстрактов БАВ растительного происхождения определяет перспективы производства широкого спектра специализированной пищевой продукции, отвечающей высоким требованиям безопасности и эффективности.

**Ключевые слова:** биологически активные вещества; растительное сырье; экстракция; полифенолы; технологии вспомогательной экстракции; специализированные пищевые продукты; безопасность

*Modern methods for extracting bioactive compounds (BAC) from various raw materials are focused on efficacy and environmental awareness, involve the use of mathematical and statistical optimization methods, the choice of green solvents, and the use of additive extraction technology.*

*The aim of this review was to present and briefly discuss up-to-date information on modern technological approaches to the production of plant BAC extracts for applying in food ingredients and foods for special dietary uses.*

**Material and methods.** For the main search of sources, the PubMed bibliographic database, Scopus and Web of Science databases, and the Google Scholar search engine were used. The search depth was 15 years.

**Results.** The article presents a brief review of modern approaches to the extraction, concentration and purification of polyphenolic compounds from various plant materials. As an additive extraction technology aimed at destroying/increasing the permeability of the plant cell wall, a wide range of physical methods has been successfully used: ultrasound, microwave radiation, homogenization, application of a pulsed electric field, high hydrostatic pressure, cryo-crushing. A brief description of each method, its advantages and disadvantages are presented. Improving food safety and compliance with environmental regulations requires the choice of a safe, environmentally friendly and yet efficient extraction process. For these purposes enzymatic extraction, environmentally friendly solvents, such as deep eutectic solvents, supercritical fluid extraction and membrane technology are successfully used. The use of mathematical and statistical methods can reduce the total number of experimental trials and reduce the cost and time of experiments. The use of these methods together makes it possible to vary deliberately the process parameters in relation to a specific plant material and the final product, which provides the opportunity to isolate BAS concentrates from plant raw materials with a high yield.

**Conclusion.** The introduction of innovative technological approaches for obtaining extracts of BAC of plant origin determines the prospects for the production of a wide range of foods for special dietary uses that meet high safety and efficiency requirements.

**Keywords:** bioactive compounds; plant raw materials; extraction; polyphenols; assisting extraction technologies; foods for special dietary uses; safety

Постоянно расширяющийся ассортимент специализированной пищевой продукции (СПП) требует совершенствования технологических подходов к получению концентратов биологически активных веществ (БАВ) растительного происхождения для использования в качестве пищевых ингредиентов. В подавляющем большинстве содержание минорных БАВ пищи в растениях таково, что возникает необходимость их целенаправленного выделения и/или концентрирования для

включения в составы СПП. Эффективность использования растительных полифенолов при метаболических нарушениях подтверждается результатами клинических исследований и многочисленных опытов на лабораторных животных, в том числе с индуцированными или генетически обусловленными нарушениями углеводного и/или жирового обмена. Растительные полифенолы, как и другие облигатные антиоксиданты пищи, поступив в организм, становятся компонентами антиоксидантной

системы, с чем в значительной степени связаны проявляемые ими эффекты. Применение полифенолов в качестве пищевых ингредиентов СПП для профилактики и/или коррекции алиментарно-зависимых заболеваний (в первую очередь нарушений углеводного и липидного обмена) требует целенаправленного максимально полного извлечения этих соединений из растительного сырья, их концентрирования и снижения потерь в ходе дальнейшей переработки.

Необходимым начальным этапом концентрирования растительных БАВ является их экстракция. Традиционные способы получения БАВ из растительного сырья связаны с использованием растворителей, таких как спирты, ацетон, диэтиловый эфир и этилацетат, удаление остаточных количеств которых является сложной задачей, требующей дальнейших стадий очистки, что влияет на общую стоимость процесса и потенциально может приводить к загрязнению окружающей среды [1, 2].

**Цель** обзора – представить и кратко обсудить актуальную информацию о современных технологических подходах к получению экстрактов БАВ растительного происхождения для использования в составах пищевых ингредиентов СПП.

## Материал и методы

Для основного поиска источников использовали библиографическую базу PubMed, базы данных Scopus и Web of Science и поисковую систему Google Scholar. Глубина поиска составила 15 лет. Ключевые слова поиска: извлечение полифенольных соединений, физические методы экстракции, методы вспомогательной экстракции, ферментативная обработка, микроволновое излучение, ультразвук, искусственные нейронные сети, методология поверхностного отклика, генетический алгоритм, глубокие эвтектические растворители, ультрафильтрация, микрофильтрация и др.

### Физические методы экстракции

В настоящее время в качестве вспомогательной технологии экстракции, направленной на разрушение/повышение проницаемости растительной клеточной стенки, используется широкий набор физических методов, обеспечивающих наиболее полное экстрагирование фитонутриентов при сохранении их биологической активности [3, 4].

Использование **микроволновой или ультразвуковой обработки**, а также комбинирование этих методов позволяет получать высококачественные экстракты при низких температурах, значительно сокращая продолжительность процесса и расход растворителя. К достоинствам микроволновой и ультразвуковой обработки, помимо прочего, относят возможность автоматизации и предотвращение загрязнения окружающей среды [5–7]. На экстракцию с помощью ультразвука и микроволнового излучения влияют различные пара-

метры обработки, включая время, температуру, соотношение жидкость : твердое вещество, мощность и частоту [8], поэтому их подбор важен для получения продуктов заданного качества. Так, для извлечения фитосоединений из кожуры питахайи был применен метод спиртовой экстракции с помощью ультразвука [9]. Искусственные нейронные сети (ИНС), интегрированные с генетическим алгоритмом (ГА), были использованы для оптимизации многозадачного процесса. Методом ИНС-ГА исследовали влияние температуры (30–70 °С), соотношения растворителя и твердого вещества (10:1–30:1 мл/г), концентрации растворителя (30–60%) и времени ультразвуковой обработки (5–25 мин) на общее содержание полифенолов и антиоксидантную активность. Установлены оптимальные условия: температура 60 °С, соотношение растворителя и твердого вещества 25:1 мл/г, концентрация растворителя 60% и время обработки ультразвуком 20 мин. При таких условиях авторам работы удалось максимально увеличить выход искомым компонентов без потери их антиоксидантной активности. Для извлечения антоцианов из винных остатков черники (*Vaccinium* spp.) в работе [10] был предложен новый метод ультразвуковой обработки с использованием глубокого эвтектического растворителя (ГЭР), причем сам процесс был оптимизирован с помощью методологии поверхностного отклика в сочетании с ГА. ГЭР представляет собой смесь, состоящую из донора водородной связи и акцептора, при смешивании которых образуется жидкость с более низкой температурой плавления, чем у отдельных компонентов [11]. Определены оптимальные параметры экстракции для достижения максимального выхода антоцианов (9,32±0,08 мг/г) и цианидин-3-рутинозида (92,81%) из винных остатков черники – содержание воды 29%, мощность ультразвука 380 Вт, температура 55 °С и время 40 мин. В работе [12] было показано, что ультразвуковая обработка особенно эффективна для извлечения полифенольных соединений (гидрокситирозола, маслиновой кислоты и олеаноловой кислоты) из жмыха оливок по сравнению со стандартной экстракцией растворителем. Использование ультразвука благодаря сильному кавитационному эффекту и наибольшей эффективности переноса массы и тепла показало максимальный выход БАВ из сырья. Были установлены оптимальные условия экстракции: концентрация этанола 90%, температура 50 °С, время 5 мин, соотношение жидкости и твердой фазы 30 мл/г, интенсивность ультразвука 135,6 Вт/см<sup>2</sup> и частота ультразвука 60 кГц. В работе [13] при извлечении полифенолов из отходов производства оливкового масла и вина эффективность ультразвуковой, микроволновой и спиртовой экстракции под давлением оценивали по общему содержанию полифенолов и антиоксидантной активности продукта. Влияние состава растворителя, температуры и времени проанализировано с помощью методологии поверхностного отклика (МПО). Соотношение этанол : вода 50:50 оказалось оптимальным для всех 3 методов экстракции обоих видов сырья. Микроволновое воздействие обеспечивало максимальное извле-

чение полифенолов из остатков оливковых выжимок (этанол : вода – 50:50, 90 °С, 5 мин), а для винных остатков была наиболее эффективна экстракция под давлением (этанол : вода – 50:50, 100 °С, 5 мин, 1 цикл). В работе [14] проведена сравнительная оценка вспомогательных методов экстракции фенольных соединений из оливкового жмыха, таких как микроволновое воздействие, гомогенизация, ультразвук и высокое гидростатическое давление с использованием различных систем растворителей, включая этанол, метанол и ГЭР. Максимальная эффективность экстракции фенольных соединений была достигнута при использовании ГЭР, в частности смеси хлорида холина/кофейной кислоты и хлорида холина/молочной кислоты. В качестве вспомогательного наиболее эффективного метода экстракции была определена гомогенизация при 60 °С/12,000 rpm (выход полифенолов составил 34 мг-экв галловой кислоты/г). Технология получения фитосубстанций из лекарственных растительных трав (*Melilotus officinalis*, *Bidens tripartita*, *Iris oxypetalata*) с использованием вспомогательной экстракции ультразвуком описана в работе [15]. В качестве контрольного метода использовали классический метод мацерации. На примере различных видов растительного сырья был проведен сравнительный анализ и выявлены преимущества и недостатки предлагаемых методов. Ультразвуковая обработка позволила повысить эффективность экстракции флавоноидов по сравнению с мацерацией более чем на 13%. Авторы работы [16] проводили сравнительную оценку методов простой мацерации и мацерации с микроволновой обработкой [извлечение полифенольных соединений из листьев грецкого ореха (*Juglans regia*) при варьировании ряда параметров экстракции: времени, температуры и соотношения этанол : вода]. В получаемых экстрактах с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии были количественно определены основные фенольные соединения (3-О-кофеоилхинная кислота, 3-О-глюкозид кверцетина и О-пентозид кверцетина). Были установлены оптимальные условия для простой мацерации (112,5 мин, 61,3 °С и 50,4% этанола) и для мацерации с микроволновой обработкой (3,0 мин, 107,5 °С и 67,9% этанола). Летучие эфирные масла и нелетучие соединения рутин, кверцетин, кемпферол и изорамнетин извлекали из листьев облепихи (*Hippophae rhamnoides* L.) с помощью дистилляции на основе ионной жидкости (1,0 М 1-бутил-3-метилимидазолия бромид) с одновременной микроволновой или ультразвуковой обработкой [17]. Условия проведения процесса были оптимизированы МПО, что позволило сократить время процесса от 14 до 85% по сравнению с обычной гидродистилляционной экстракцией.

Еще один многообещающий физический метод – **применение импульсного электрического поля** (ИЭП) для предварительной обработки сырья, позволяющее селективно извлекать биоактивные соединения, одновременно сокращая энерготраты и длительность процесса [18]. Принцип действия ИЭП – это приложение коротких импульсов высокого напряжения

к пищевому сырью, помещенному между двумя электродами [19], что способствует модификации проницаемости мембраны и увеличению выхода экстрагируемого вещества [20].

Исследовано влияние ИЭП при получении экстракта из листьев сахарного яблока (*Annona squamosa*) с использованием этанола (70%). Напряженность электрического поля варьировала в интервале (2–6) кВ/см, частота (100–300 импульсов единицы) с удельной энергией (45–142 кДж/кг) в течение 2,5–5 мин. При максимально высоких параметрах выход экстрагируемых веществ был выше на 5,2% по сравнению с необработанным аналогом. Содержание общих полифенолов также было выше на 20,6% в экстракте, полученном с использованием ИЭП (233 мг галловой кислоты/г сухого экстракта без ИЭП и 281 мг галловой кислоты/г сухого экстракта с ИЭП) [21].

В работе [22] апельсин, помело и лимон подвергали обработке ИЭП. Целые плоды и кожуру обрабатывали ИЭП при напряженности электрического поля 3 и 10 кВ/см соответственно. Обработка ИЭП увеличивала выход сока на 25% для апельсина, на 37% для помело и на 59% для лимона. Обработка ИЭП апельсиновых корок повышала выход экстрагируемых полифенолов в 1,5 раза.

С использованием МПО изучено влияние ИЭП с различной напряженностью (E) и удельной энергией (W) на скорость извлечения фенольных соединений во время мацерации/ферментации винограда (*Vitis vinifera*) сорта Гренаш. Применение ИЭП сократило время мацерации на 25–37%. Качественные характеристики (интенсивность цвета, общее количество антоцианов и танинов) не изменились ни после мацерации, ни после 12-месячной выдержки в бутылках [23].

**Экстракция под высоким гидростатическим давлением** также используется как метод вспомогательной обработки в качестве альтернативного технологического подхода для извлечения фенольных соединений из растительного сырья [24]. Метод сочетает повышенное давление (100–800 МПа), умеренные температуры (30–60 °С) и короткое время обработки (3–30 МПа, 10 мин). Гидростатическое давление передается равномерно и распределяется во всех направлениях, позволяя повысить скорость массопереноса за счет увеличения проницаемости клеток и увеличения диффузии вторичного метаболита, что приводит к более высокому выходу, меньшему количеству примесей в конечном экстракте и возможности проведения процесса при комнатной температуре с сохранением термочувствительных структур [25].

С помощью технологии высокого гидростатического давления в исследовании [26] выделяли сапонины из горькой дыни (*Momordica charantia*). При оптимальных условиях экстракции (концентрация этанола 68%, время выдержки под давлением 8 мин, соотношение сырья и растворителя 1:35, давление 510 МПа) выделяемое количество сапонинов достигло 127,890 мг/г, а содержание сапонинов *M. charantia* в экстракте составило 76,06%.

Использование метода экстракции под высоким давлением для извлечения корилагина (танин) из плодов лонгана (*Dimocarpus longan*) (давление 500 МПа, время 2,5 мин и температура 30 °С) позволило получить более высокое содержание корилагина (9,65 мг/г сухого вещества) по сравнению с ультразвуковой обработкой (7,91 мг/г сухого вещества) или обычной экстракцией (2,35 мг/г сухого вещества) и потребовало меньше времени экстракции [27].

В работе [28] показано, что применение методов микроволновой обработки (900 Вт в течение 30, 60 и 90 с), высокого гидростатического давления (400 и 500 МПа в течение 1, 5 и 10 мин при 20 °С) и ультразвуковой экстракции (в течение 5, 10 и 15 мин) для извлечения полифенолов из вишневого жмыха увеличивало содержание полифенольных веществ в концентратах и их антиоксидантную активность по сравнению с обычным методом экстракции метанолом (50 °С и 30 мин).

При извлечении фенольных соединений из виноградных выжимок использование высокого гидростатического давления увеличивало активность ферментов, используемых для ферментативной экстракции, в 16 раз [29].

При традиционных способах измельчения в результате сильного нагревания растительного сырья происходит неизбежное разрушение активных компонентов растительных клеток, а при взаимодействии с кислородом происходит окисление БАВ и, соответственно, образование продуктов окисления. Для измельчения растительного сырья без потери биологически активных компонентов используется технология криодробления, осуществляемая при помощи специальных мельниц в среде инертного газа с предварительным глубоким замораживанием или лиофильной сушкой сырья. Можно также использовать жидкий азот, который не взаимодействует с биологически активными соединениями [30].

Мембранные технологии, в том числе микрофильтрация, ультрафильтрация и нанофильтрация, уже давно доказали свою эффективность в качестве вспомогательной технологии очистки БАВ из различных природных источников. Такие процессы и их возможное сочетание в интегрированных мембранных системах успешно используются для получения концентратов полифенолов и антоцианов. В работе [31] был исследован мембранный процесс очистки и концентрирования антиоксидантных соединений из водных экстрактов ягод годжи (*Lycium barbarum* L.). Водный экстракт предварительно осветляли с помощью мембран для ультрафильтрации с полыми волокнами, чтобы удалить взвешенные твердые частицы, β-каротин и получить раствор, обогащенный фенольными соединениями. Последующее использование плоской полиамидной ультрафильтрационной мембраны с пропускной способностью 2500 Да существенно повысило степень очистки экстракта минимум на 50% и концентрацию фенольных соединений на 80% по сравнению с исходным экстрактом.

### Методы ферментативной экстракции

Стенка растительной клетки представляет собой плотную структуру, состоящую из полисахаридов, которые могут препятствовать высвобождению активных ингредиентов из растительного сырья. Ферментные препараты помогают разрушить клеточную стенку, что способствует переходу БАВ в экстракт [32]. Поскольку ферментализ протекает в мягких условиях, качество целевых продуктов выше, чем при применении для разрушения растительных клеточных стенок химической и механической обработки. В работе [33] рассматривается нетривиальный метод использования эндофитной целлюлазы для улучшения извлечения соединений из лекарственных растений. Эндофиты – это микроорганизмы, которые повсеместно присутствуют в тканях, органеллах или межклеточных пространствах растений [34]. Определенные эндофитные штаммы могут проявлять высокую целлюлазную активность, переваривая целлюлозу растений, повышая тем самым свою выживаемость. Полученные результаты показали, что целлюлазы из эндофитов обладают более высокой специфичностью в отношении деградации клеточной стенки растений по сравнению с коммерческими целлюлазами, увеличивая выход байкалина из шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis*) на 79,3% [33].

При оценке возможности использования ферментных препаратов Целлюлаза А и Протамекс для получения розмариновой кислоты из шалфея (*Salvia officinalis*) с использованием МПО для подбора оптимальных условий показано, что *S. officinalis* является многообещающим источником розмариновой кислоты, а водная ферментативная обработка является безопасным и быстрым методом получения розмариновой кислоты без загрязнения среды токсичным растворителем [35].

Для снижения антигенности, улучшения функциональных, органолептических и других свойств пищевых белковых гидролизатов из вторичного белоксодержащего сырья растительного производства (белковые изоляты и концентраты, полученные из соевого шрота – побочного продукта производства соевого масла, пшеничный глютен, образующийся при производстве крахмала) обоснована целесообразность его ферментативной обработки [36].

### Методы химической экстракции

Для экстракции антиоксидантных соединений из растительного сырья используют новое поколение так называемых ГЭР, получаемых путем комбинирования определенных природных компонентов – смесь акцептора водородной связи (например, хлорида холина) и донора водородной связи, включая карбоновые кислоты, аминокислоты, сахара и т.д., образующих эвтектическую смесь [37]. Отличиями ГЭР являются их безопасность, дешевизна, невоспламеняемость, незначительное давление пара, пригодность для вторичной переработки и безвредность для окружающей среды [5]. ГЭР обладают особыми преимуществами с точки зрения физико-химических свойств, такими как регулируемое

поверхностное натяжение и вязкость [38]. В частности, была показана возможность их применения для извлечения фенольных соединений [39, 40].

При экстрагировании олеацеина и олеокантала, полифенолов оливкового масла, с помощью комбинации таких ГЭР, как холин хлорид/ксилитол и холин хлорид/1,2-пропандиол, показано увеличение их выхода на 20–33 и 67,9–68,3% соответственно по сравнению с традиционной экстракцией 80% метанолом [40].

**Метод сверхкритической жидкостной экстракции**, часто характеризуемый как «зеленая технология» ввиду сравнительно низкого потребления энергии и жидкого растворителя [41, 42], использует уникальное состояние вещества, называемое сверхкритической жидкостью или сверхкритическим флюидом, при котором исчезает различие между жидкой и газовой фазой. Свойства вещества в сверхкритическом состоянии промежуточные: подобно жидкости, вещество обладает растворяющей способностью и, подобно газам, характеризуется низкой вязкостью, легко варьированной плотностью и высокими коэффициентами диффузии. Сверхкритическая жидкостная экстракция дает возможность поддерживать относительно низкую температуру благодаря приложенному дополнительному давлению. Поскольку этот процесс протекает при высоком давлении (15–28 МПа), требуются дорогостоящие реакторы и повышенный протокол безопасности.

В работах [43–45] рассмотрены вопросы технологических особенностей **газожидкостной обработки** сельскохозяйственного сырья для получения концентратов БАВ, в качестве технологического агента авторы предлагают использовать CO<sub>2</sub> в субкритическом и сверхкритическом состоянии для решения проблем, касающихся измельчения и последующего препаративного разделения компонентов растительного сырья. Получаемые с помощью сверхкритической обработки углекислым газом (CO<sub>2</sub>) продукты отличаются микробиологической чистотой, удовлетворяющей современным требованиям по использованию в пищевых целях. Данный метод позволяет обрабатывать сырье при низких температурах, ограничивая термическую деградацию БАВ и необходимость использования токсичных растворителей. В работе [46] из иголок пихты корейской (*Abies koreana*) методом сверхкритической жидкостной экстракции было извлечено 68 соединений, составляющих 95,66% масла [основными компонентами были элеол (11,17%), терпинен-4-ол (9,77%), сабинен (8,86%), 10(15)-кадинен-4-ол (7,16%), α-терпинеол (6,13%), α-пинен (6,07%) и γ-терпинен (4,71%)]. Сравнительная характеристика традиционного (дистилляция) и сверхкритического методов получения эфирных масел из сладкого базилика (*Ocimum basilicum*) представлена в исследовании [47]. Метод сверхкритической экстракции позволял достичь более высокого выхода БАВ: 1,8-цинеола – 10% (в 4 раза), линалоола – 23,2% (в 5,8 раза), эвгенола – 13,3% (в 1,2 раза) и гермакрена D – 5,6% (в 28 раз). Сравнение антиоксидантной активности летучих и нелетучих фракций из горного

чабера (*Satureja montana*), полученных методом сверхкритической экстракции, традиционной дистилляцией и в аппарате Сокслета, показало, что антиоксидантная активность была максимальной в случае сверхкритической экстракции [48]. Кроме того, эфирное масло, полученное сверхкритической экстракцией, было обогащено тимохиноном (вещество с широким спектром фармакологической активности, в том числе нейропротекторной, противоопухолевой, антиоксидантной и антибактериальной). К определенным недостаткам, потенциально ограничивающим применение метода, следует отнести высокую стоимость и селективную природу растворителя (так, например, CO<sub>2</sub> растворяет только небольшие неполярные молекулы).

Примеры использования ферментов для предварительного разрушения клеточной стенки приведены в работах [49, 50]. После обработки кожуры граната (*Punica granatum*) разными коммерческими и кормовыми ферментными препаратами выход фенольных соединений после сверхкритической экстракции увеличился в 2 раза [49]. Предварительная ферментная обработка коммерческим ферментным препаратом Celluclast/Novozyme плюс Viscozyme при извлечении ликопина из высокопигментных сортов томатов методом сверхкритической экстракции CO<sub>2</sub> позволяет увеличить концентрацию ликопина (~153%) и липидов (~137%) в конечном продукте при повышении загрузки субстрата в экстракционный сосуд на 46% [50].

Разработанная технология получения функционального пищевого ингредиента, включающая экстракцию листьев шпината (*Spinacia oleracea*) 20% этиловым спиртом (соотношение порошок листьев : экстрагент 1:39) с последующим центрифугированием, ультрафильтрацией супернатанта через мембрану с диаметром пор 10 кДа и сбором низкомолекулярной фракции, ее концентрированием обратным осмосом, удалением щавелевой кислоты методом препаративной жидкостной хроматографии и лиофилизацией, позволила добиться кратности концентрирования (относительно исходных высушенных листьев шпината) для полифенолов 34,7 раза, для фитостероидов (20 E) 30,7 раза. При получении функционального пищевого ингредиента из зерен киноа (*Chenopodium quinoa*), включающем экстракцию 40% этиловым спиртом (соотношение мука киноа : экстрагент 1:39), центрифугирование, отбор супернатанта, его ультрафильтрацию через мембрану с диаметром пор 10 кДа со сбором низкомолекулярной фракции, ее концентрирование обратным осмосом, дополнительную очистку концентрата на препаративной колонке с гидрофобным сорбентом C18 (4,5×9 см) и лиофилизацию, кратность концентрирования 20 E и флавоноидов в полученных продуктах составляла более 200 раз по отношению с исходными зёрнами киноа [51].

### Методы математического моделирования

Математические и статистические методы применяются для снижения общего количества испытаний,

стоимости и времени проведения экспериментов. При планировании и оптимизации процесса получения БАВ из различных природных источников в настоящее время широко используются экспериментальные планы для МПО, получившие название планы Бокса–Бенкена (ПББ); ИНС [5, 52–54] самостоятельно или в сочетании с ГА. Вышеперечисленные математические методы планирования технологического процесса могут быть применены в совокупности, что позволяет устранить недостатки каждого из метода. Так, комбинация методов ИНС и ГА была успешно использована при планировании процесса извлечения фенольных антиоксидантов из кожуры сладкого картофеля [55], комбинация МПО и ИНС – для получения натурального красителя из семян *Bixa orellana* (Annatto) [56] и антоцианов – из кожуры винограда [57]. В работе [58] был применен дизайн ПББ вместе с методологией поверхности отклика для оптимизации влияния мощности микроволн (Вт), времени (мин) и соотношения жидких и твердых веществ (мл/г) на экстракцию полифенолов из кожуры манго. Исследование оптимизации условий

ферментализации с помощью ультразвука антоцианов из кожуры винограда проводили методом МПО в сочетании с ГА [57].

## Заключение

Современные технологии извлечения полифенольных соединений из растительного сырья предполагают оптимизацию процессов с помощью предварительного математического моделирования и использования физических, биотехнологических и химических методов экстракции, с учетом повышенных требований по защите окружающей среды (контроля на стадии выращивания и сбора урожая, использования альтернативных растворителей и возобновляемого сырья, снижения потребления энергии и топлива и др.). Внедрение принципиально новых технологических подходов к получению экстрактов БАВ растительного происхождения определяет перспективы производства широкого спектра СПП, отвечающей высоким требованиям безопасности и эффективности.

## Сведения об авторах

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

*Сидорова Юлия Сергеевна (Yuliia S. Sidorova)* – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов

E-mail: sidorovaulia28@mail.ru

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

*Петров Никита Александрович (Nikita A. Petrov)* – кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов

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

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

*Зорин Сергей Николаевич (Sergey N. Zorin)* – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов

E-mail: zorin@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2689-6098>

*Мазо Владимир Кимович (Vladimir K. Mazo)* – доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов

E-mail: mazo@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3237-7967>

## Литература

1. Коничев А.С., Баурин П.В., Федоровский Н.Н., Марахова А.И., Якубович Л.М., Черникова М.А. Традиционные и современные методы экстракции биологически активных веществ из растительного сырья: перспективы, достоинства, недостатки. // Вестник Московского государственного областного университета. Серия: Естественные науки. 2011. № 3. С. 49–54.
2. Асланова Г.И. Способы извлечения биологически активных веществ из растительного сырья // Аллея науки. 2017. Т. 4, № 10. С. 220–223.
3. Savic I.M., Savic Gajic I.M. Optimization of ultrasound-assisted extraction of polyphenols from wheatgrass (*Triticum aestivum* L.) // J. Food Sci. Technol. 2020. Vol. 57, N 8. P. 2809–2818. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13197-020-04312-w>
4. Savic Gajic I.M., Savic I.M., Gajic D.G., Dosic A. Ultrasound-assisted extraction of carotenoids from orange peel using olive oil and its encapsulation in Ca-alginate beads // Biomolecules. 2021. Vol. 11, N 2. P. 225. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom11020225>
5. Cui Q., Peng X., Yao X.H., Wei Z.F., Luo M., Wang W. et al. Deep eutectic solvent-based microwave-assisted extraction of genistin, genistein and apigenin from pigeon pea roots // Sep. Purif. Technol. 2015. Vol. 150. P. 63–72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2015.06.026>
6. Cvjetko Bubalo M., Ćurko N., Tomašević M., Kovačević Ganić K., Radojčić Redovniković I. Green extraction of grape skin phenolics by using deep eutectic solvents // Food Chem. 2016. Vol. 200. P. 159–166. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.01.040>
7. Silva M.O., Honfoga J.N.B., Medeiros L.L., Madruga M.S., Bezerra T.K.A. Obtaining bioactive compounds from the coffee husk (*Coffea arabica* L.) using different extraction methods // Molecules. 2020. Vol. 26, N 1. P. 46. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26010046>
8. Kumar K., Srivastav S., Sharanagat V.S. Ultrasound assisted extraction (UAE) of bioactive compounds from fruit and vegetable processing by-products: a review // Ultrason. Sonochem. 2021. Vol. 70. Article ID 105325. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2020.105325>
9. Bhagya Raj G.V.S., Dash K.K. Ultrasound-assisted extraction of phytochemicals from dragon fruit peel: optimization, kinetics and thermodynamic studies // Ultrason. Sonochem. 2020. Vol. 68. Article ID 105180. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2020.105180>

10. Xue H., Tan J., Li Q., Tang J., Cai X. Ultrasound-assisted deep eutectic solvent extraction of anthocyanins from blueberry wine residues: optimization, identification, and HepG2 antitumor activity // *Molecules*. 2020. Vol. 25, N 22. P. 5456. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25225456>
11. Самарова А.А., Шишаева Л.М., Тойкка А.М. Фазовые равновесия и экстракционные свойства глубоких эвтектических растворителей в системах спирт–эфир // *Теоретические основы химической технологии*. 2020. Т. 54, № 4. С. 421–430. DOI: <https://doi.org/10.31857/S0040357120040132>
12. Xie P., Huang L., Zhang C., Deng Y., Wang X., Cheng J. Enhanced extraction of hydroxytyrosol, maslinic acid and oleanolic acid from olive pomace: process parameters, kinetics and thermodynamics, and greenness assessment // *Food Chem*. 2019. Vol. 276. P. 662–674. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.10.079>
13. Tapia-Quirós P., Montenegro-Landívar M.F., Reig M., Vecino X., Alvarino T., Cortina J.L. et al. Olive mill and winery wastes as viable sources of bioactive compounds: a study on polyphenols recovery // *Antioxidants (Basel)*. 2020. Vol. 9, N 11. P. 1074. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox9111074>
14. Chanioti S., Katsouli M., Tzia C. Novel processes for the extraction of phenolic compounds from olive pomace and their protection by encapsulation // *Molecules*. 2021. Vol. 26, N 6. P. 1781. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26061781>
15. Kauhkova I., Weinstein V., Burakova M., Aroyan M., Novikova E. Methods of extraction of medicinal vegetable raw materials in phyto-substances technology // *Advances in Biological Sciences Research. 1st International Symposium Innovations in Life Sciences (ISILS 2019)*. 2019. Vol. 7. P. 140–142.
16. Vieira V., Prieto M.A., Barros L., Coutinho J.A.P., Ferreira O., Ferreira I.C.F.R. Optimization and comparison of maceration and microwave extraction systems for the production of phenolic compounds from *Juglans regia* L. for the valorization of walnut leaves // *Ind. Crops Prod*. 2017. Vol. 107. P. 341–352. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2017.06.012>
17. Li C., Zhang J., Zhao C., Yang L., Zhao W., Jiang H. et al. Separation of the main flavonoids and essential oil from seabuckthorn leaves by ultrasonic/microwave-assisted simultaneous distillation extraction // *R. Soc. Open Sci*. 2018. Vol. 5, N 7. Article ID 180133. DOI: <https://doi.org/10.1098/rsos.180133>
18. Nowacka M., Tappi S., Wiktor A., Rybak K., Miszczykowska A., Czyżewski J. et al. The impact of pulsed electric field on the extraction of bioactive compounds from beetroot // *Foods*. 2019. Vol. 8, N 7. P. 244. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods8070244>
19. Tylewicz U., Tappi S., Mannozi C., Romani S., Dellarosa N., Laghi L. et al. Effect of pulsed electric field (PEF) pre-treatment coupled with osmotic dehydration on physico-chemical characteristics of organic strawberries // *J. Food Eng.* 2017. Vol. 213. P. 2–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2017.04.028>
20. Barba F.J., Parniakov O., Pereira S.A., Wiktor A., Grimi N., Boussetta N. et al. Current applications and new opportunities for the use of pulsed electric fields in food science and industry // *Food Res. Int*. 2015. Vol. 77, N 4. P. 773–798. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2015.09.015>
21. Ahmad Shiekh K., Odunayo Olatunde O., Zhang B., Huda N., Benjakul S. Pulsed electric field assisted process for extraction of bioactive compounds from custard apple (*Annona squamosa*) leaves // *Food Chem*. 2021. Vol. 359. Article ID 129976. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.129976>
22. El Kantar S., Boussetta N., Lebovka N., Foucart F., Rajha H.N., Maroun R.G. et al. Pulsed electric field treatment of citrus fruits: improvement of juice and polyphenols extraction // *Innov. Food Sci. Emerg. Technol*. 2018. Vol. 46. P. 153–161. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2017.09.024>
23. Maza M.A., Martínez J.M., Delso C., Camargo A., Raso J., Álvarez I. PEF-dependency on polyphenol extraction during maceration/fermentation of Grenache grapes // *Innov. Food Sci. Emerg. Technol*. 2020. Vol. 60. Article ID 102303. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2020.102303>
24. Navarro-Baez J.E., Martínez L.M., Welti-Chanes J., Buitimea-Cantúa G.V., Escobedo-Avellaneda Z. High hydrostatic pressure to increase the biosynthesis and extraction of phenolic compounds in food: a review // *Molecules*. 2022. Vol. 27, N 5. P. 1502. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27051502>
25. Martín J., Asuero A.G. High hydrostatic pressure for recovery of anthocyanins: effects, performance, and applications // *Sep. Purif. Rev*. 2021. Vol. 50, N 2. P. 159–176. DOI: <https://doi.org/10.1080/15422119.2019.1632897>
26. Ma J., Yang H., Chen Y., Feng X., Wu C., Long F. Purified saponins in *Momordica charantia* treated with high hydrostatic pressure and ionic liquid-based aqueous biphasic systems // *Foods*. 2022. Vol. 11, N 13. P. 1930. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods11131930>
27. Prasad N., Yang B., Zhao M., Wei X., Jiang Y., Chen F. High pressure extraction of corilagin from longan (*Dimocarpus longan* Lour.) fruit pericarp // *Sep. Purif. Technol*. 2009. Vol. 70, N 1. P. 41–45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2009.08.009>
28. Okur I., Baltacıoğlu C., Ağçam E., Baltacıoğlu H., Alpas H. Evaluation of the effect of different extraction techniques on sour cherry pomace phenolic content and antioxidant activity and determination of phenolic compounds by FTIR and HPLC // *Waste Biomass Valor*. 2019. Vol. 10. P. 3545–3555. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12649-019-00771-1>
29. Cascaes Teles A.S., Hidalgo Chávez D.W., Zarug Coelho M.A., Rosenthal A., Fortes Gottschalk L.M., Tonon R.V. Combination of enzyme-assisted extraction and high hydrostatic pressure for phenolic compounds recovery from grape pomace // *J. Food Eng.* 2021. Vol. 288. Article ID 110128. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2020.110128>
30. Берестова А.В., Зинюхин Г.Б., Манеева Э.Ш. Особенности криообработки растительного сырья // *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2015. Т. 184, № 9. С. 130–136.
31. Conidi C., Drioli E., Cassano A. Coupling ultrafiltration-based processes to concentrate phenolic compounds from aqueous Goji berry extracts // *Molecules*. 2020. Vol. 25, N 16. P. 3761. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25163761>
32. Zu Y., Wang Y., Fu Y., Li S., Sun R., Liu W., Luo H. Enzyme-assisted extraction of paclitaxel and related taxanes from needles of *Taxus chinensis* // *Sep. Purif. Technol*. 2009. Vol. 68, N 2. P. 238–243. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.SEPPUR.2009.05.009>
33. Ma X.D., Zhang X.G., Guo S.J., Ma G.Y., Liu W.J., Wang N. et al. Application of enzyme-assisted extraction of baicalin from *Scutellaria baicalensis* Georgi // *Prep. Biochem. Biotechnol*. 2021. Vol. 51, N 3. P. 241–251. DOI: <https://doi.org/10.1080/10826068.2020.1808791>
34. Pimentel M.R., Molina G., Dionísio A.P., Maróstica Junior M.R., Pastore G.M. The use of endophytes to obtain bioactive compounds and their application in biotransformation process // *Biotechnol. Res. Int*. 2011. Vol. 2011. Article ID 576286. DOI: <https://doi.org/10.4061/2011/576286>
35. Su C.H., Pham T.T.T., Cheng H.H. Aqueous enzymatic extraction of rosmarinic acid from *Salvia officinalis*: optimisation using response surface methodology // *Phytochem. Anal*. 2020. Vol. 31, N 5. P. 575–582. DOI: <https://doi.org/10.1002/pca.2922>
36. Костылева Е.В., Середя А.С., Великорская И.А., Курбатова Е.И., Цурикова Н.В. Использование протеолитических ферментов для получения белковых гидролизатов пищевого назначения из вторичного сырья // *Вопросы питания*. 2023. Т. 92, № 1. С. 116–132. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-1-116-132>
37. Wei Z., Qi X., Li T., Luo M., Wang W., Zu Y. et al. Application of natural deep eutectic solvents for extraction and determination of phenolics in *Cajanus cajan* leaves by ultra performance liquid chromatography // *Sep. Purif. Technol*. 2015. Vol. 149. P. 237–244. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2015.05.015>
38. Huang Y., Feng F., Jiang J., Qiao Y., Wu T., Voglmeir J. et al. Green and efficient extraction of rutin from tartary buckwheat hull by using natural deep eutectic solvents // *Food Chem*. 2016. Vol. 221. P. 1400–1407. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.11.013>
39. Chanioti S., Tzia C. Extraction of phenolic compounds from olive pomace by using natural deep eutectic solvents and innovative extraction techniques // *Innov. Food Sci. Emerg. Technol*. 2018. Vol. 48. P. 228–239. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2018.07.001>
40. García A., Rodríguez-Juan E., Rodríguez-Gutiérrez G., Rios J., Fernández-Bolaños J. Extraction of phenolic compounds from virgin olive oil by deep eutectic solvents (DESs) // *Food Chem*. 2016. Vol. 197. P. 554–561. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.10.131>
41. Bader C.D., Neuber M., Panter F., Krug D., Müller R. Supercritical fluid extraction enhances discovery of secondary metabolites from *Mycobacteria* // *Anal. Chem*. 2020. Vol. 92, N 23. P. 15 403–15 411. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c02995>
42. Khaw K.Y., Parat M.O., Shaw P.N., Falconer J.R. Solvent supercritical fluid technologies to extract bioactive compounds from natural sources: a review // *Molecules*. 2017. Vol. 22, N 7. P. 1186. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules22071186>
43. Касьянов Г.И. Техника и технология использования диоксида углерода в суб- и сверхкритическом состоянии // *Вестник ВГУИТ*. 2014. № 1. С. 130–135
44. Касьянов Г.И. Экстракционные возможности диоксида углерода в суб- и сверхкритическом состоянии // *Наука. Техника. Технологии (политехнический вестник)*. 2013. № 3. С. 74–81.
45. Zhu L., Wu M., Li P., Zhou Y., Zhong J., Zhang Z. et al. High-pressure supercritical CO<sub>2</sub> extracts of *Ganoderma lucidum* fruiting body and their anti-hepatoma effect associated with the Ras/Raf/MEK/ERK signaling pathway // *Front. Pharmacol*. 2020. Vol. 11. Article ID 602702. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.602702>
46. Capuzzo A., Maffei M.E., Occhipinti A. Supercritical fluid extraction of plant flavors and fragrances // *Molecules*. 2013. Vol. 18. P. 7194–7238. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules18067194>
47. Bossia S., Milanesib C., Maffei M.E. Comparative analysis of supercritical CO<sub>2</sub> extracts and essential oils from an *Ocimum basilicum*

- chemotype particularly rich in T-cadinol // *J. Essent. Oil Res.* 2013. Vol. 25, N 4. P. 272–277. DOI: <https://doi.org/10.1080/10412905.2013.775083>
48. Grosso C., Oliveira A.C., Mainar A.M., Urieta J.S., Barroso J.G., Palavra A.M. Antioxidant activities of the supercritical and conventional Satureja montana extracts // *J. Food Sci.* 2009. Vol. 74, N 9. P. 713–717. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2009.01376.x>
49. Mushtaq M., Sultana B., Anwar F., Adnan A., Rizvi S.S.H. Enzyme-assisted supercritical fluid extraction of phenolic antioxidants from pomegranate peel // *J. Supercrit. Fluids.* 2015. Vol. 104. P. 122–131. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2015.05.020>
50. Lenucci M.S., De Caroli M., Marrese P.P., Iurlaro A., Rescio L., Böhm V. et al. Enzyme-aided extraction of lycopene from high-pigment tomato cultivars by supercritical carbon dioxide // *Food Chem.* 2015. Vol. 170. P. 193–202. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.08.081>
51. Zorin S.N., Sidorova Yu. S., Petrov N.A., Perova I.B., Malinkin A.D., Bokov D.O. et al. A new functional food ingredient enriched by Phytoecdisteroids and Polyphenols from quinoa grains (Chenopodium quinoa Willd.) // *Res. J. Pharm. Technol.* 2021. Vol. 14, N 8. P. 4321–4328. DOI: <https://doi.org/10.52711/0974-360X.2021.00750>
52. Fattahi M., Rahimi R. Optimization of extraction parameters of phenolic antioxidants from leaves of Capparis spinosa using response surface methodology // *Food Anal. Methods.* 2016. Vol. 9, N 8. P. 2321–2334. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12161-016-0414-9>
53. Prakash Maran J., Manikandan S., Thirugnanasambandham K., Vigna Nivetha C., Dinesh R. Box-Behnken design based statistical modeling for ultrasound-assisted extraction of corn silk polysaccharide // *Carbohydr. Polym.* 2013. Vol. 92, N 1. P. 604–611. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2012.09.020>
54. Shirzad H., Niknam V., Taheri M., Ebrahimzadeh H. Ultrasound-assisted extraction process of phenolic antioxidants from Olive leaves: a nutraceutical study using RSM and LC-ESI-DAD-MS // *J. Food Sci. Technol.* 2017. Vol. 54, N 8. P. 2361–2371. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13197-017-2676-7>
55. Kadiro O., Gbadamosi S.O., Akanbi C.T. Extraction kinetics, modeling and optimization of phenolic antioxidants from sweet potato peel vis-a-vis RSM, ANN-GA and application in functional noodles // *J. Food Meas. Char.* 2019. Vol. 13, N 11. P. 3267–3284. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11694-019-00249-7>
56. Sinha K., Chowdhury S., Saha P. Das, Datta S. Modeling of microwave-assisted extraction of natural dye from seeds of Bixa orellana (Annatto) using response surface methodology (RSM) and artificial neural network (ANN) // *Ind. Crops Prod.* 2013. Vol. 41, N 1. P. 165–171. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.INDCROP.2012.04.004>
57. Tan J., Li Q., Xue H., Tang J. Ultrasound-assisted enzymatic extraction of anthocyanins from grape skins: optimization, identification, and antitumor activity // *J. Food Sci.* 2020. Vol. 85, N 11. P. 3731–3744. DOI: <https://doi.org/10.1111/1750-3841.15497>
58. Pal C.B.T., Jadeja G.C. Microwave-assisted extraction for recovery of polyphenolic antioxidants from ripe mango (Mangifera indica L.) peel using lactic acid/sodium acetate deep eutectic mixtures // *Food Sci. Technol. Int.* 2020. Vol. 26, N 1. P. 78–92. DOI: <https://doi.org/10.1177/1082013219870010>

## References

1. Konichev A.S., Baurin P.V., Fedorovsky N.N., Marakhova A.I., Yakubovich L.M., Chernikova M.A. Traditional and modern methods of extraction of biologically active substances from plant materials: prospects, advantages, disadvantages. *Vestnik Moskovskogo gosudarstvennogo oblastnogo universiteta. Seriya: Estestvennyye nauki* [Bulletin of the Moscow State Regional University. Series: Natural Sciences]. 2011; (3): 49–54. (in Russian)
2. Aslanova G.I. Methods for extracting biologically active substances from plant materials. *Alleya nauki* [Science Alley]. 2017; 4 (10): 220–3. (in Russian)
3. Savic I.M., Savic Gajic I.M. Optimization of ultrasound-assisted extraction of polyphenols from wheatgrass (Triticum aestivum L.). *J Food Sci Technol.* 2020; 57 (8): 2809–18. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13197-020-04312-w>
4. Savic Gajic I.M., Savic I.M., Gajic D.G., Dosic A. Ultrasound-assisted extraction of carotenoids from orange peel using olive oil and its encapsulation in Ca-alginate beads. *Biomolecules.* 2021; 11 (2): 225. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom11020225>
5. Cui Q., Peng X., Yao X.H., Wei Z.F., Luo M., Wang W., et al. Deep eutectic solvent-based microwave-assisted extraction of genistin, genistein and apigenin from pigeon pea roots. *Sep Purif Technol.* 2015; 150: 63–72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2015.06.026>
6. Cvjetko Bubalo M., Čurko N., Tomašević M., Kovačević Ganić K., Radojčić Redovniković I. Green extraction of grape skin phenolics by using deep eutectic solvents. *Food Chem.* 2016; 200:159–66. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.01.040>
7. Silva M.O., Honfoga J.N.B., Medeiros L.L., Madruga M.S., Bezerra T.K.A. Obtaining bioactive compounds from the coffee husk (Coffea arabica L.) using different extraction methods. *Molecules.* 2020; 26 (1): 46. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26010046>
8. Kumar K., Srivastav S., Sharanagat V.S. Ultrasound assisted extraction (UAE) of bioactive compounds from fruit and vegetable processing by-products: a review. *Ultrason Sonochem.* 2021; 70: 105325. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ulsonch.2020.105325>
9. Bhagya Raj G.V.S., Dash K.K. Ultrasound-assisted extraction of phyto-compounds from dragon fruit peel: optimization, kinetics and thermodynamic studies. *Ultrason Sonochem.* 2020; 68: 105180. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ulsonch.2020.105180>
10. Xue H., Tan J., Li Q., Tang J., Cai X. Ultrasound-assisted deep eutectic solvent extraction of anthocyanins from blueberry wine residues: optimization, identification, and HepG2 antitumor activity. *Molecules.* 2020; 25 (22): 5456. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25225456>
11. Samarova A.A., Shishaeva L.M., Toykka A.M. Phase equilibria and extraction properties of deep eutectic solvents in alcohol–ether systems. *Teoreticheskie osnovy khimicheskoy tekhnologii* [Theoretical Foundations of Chemical Technology]. 2020; 54 (4): 421–30. DOI: <https://doi.org/10.31857/S0040357120040132> (in Russian)
12. Xie P., Huang L., Zhang C., Deng Y., Wang X., Cheng J. Enhanced extraction of hydroxytyrosol, maslinic acid and oleonic acid from olive pomace: process parameters, kinetics and thermodynamics, and greenness assessment. *Food Chem.* 2019; 276: 662–74. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.10.079>
13. Tapia-Quirós P., Montenegro-Landívar M.F., Reig M., Vecino X., Alvarino T., Cortina J.L., et al. Olive mill and winery wastes as viable sources of bioactive compounds: a study on polyphenols recovery. *Antioxidants (Basel).* 2020; 9 N 11. P. 1074. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox9111074>
14. Chanoti S., Katsouli M., Tzia C. Novel processes for the extraction of phenolic compounds from olive pomace and their protection by encapsulation. *Molecules.* 2021; 26 (6): 1781. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26061781>
15. Kauhova I., Weinstein V., Burakova M., Aroyan M., Novikova E. Methods of extraction of medicinal vegetable raw materials in phyto-substances technology. In: *Advances in Biological Sciences Research. 1st International Symposium Innovations in Life Sciences (ISILS 2019).* 2019; 7: 140–2.
16. Vieira V., Prieto M.A., Barros L., Coutinho J.A.P., Ferreira O., Ferreira I.C.F.R. Optimization and comparison of maceration and microwave extraction systems for the production of phenolic compounds from Juglans regia L. for the valorization of walnut leaves. *Ind Crops Prod.* 2017; 107: 341–52. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2017.06.012>
17. Li C., Zhang J., Zhao C., Yang L., Zhao W., Jiang H., et al. Separation of the main flavonoids and essential oil from seabuckthorn leaves by ultrasonic/microwave-assisted simultaneous distillation extraction. *R Soc Open Sci.* 2018; 5 (7): 180133. DOI: <https://doi.org/10.1098/rsos.180133>
18. Nowacka M., Tappi S., Wiktor A., Rybak K., Miszczykowska A., Czyżewski J., et al. The impact of pulsed electric field on the extraction of bioactive compounds from beetroot. *Foods.* 2019; 8 (7): 244. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods8070244>
19. Tylewicz U., Tappi S., Mannozi C., Romani S., Dellarosa N., Laghi L., et al. Effect of pulsed electric field (PEF) pre-treatment coupled with osmotic dehydration on physico-chemical characteristics of organic strawberries. *J Food Eng.* 2017; 213: 2–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2017.04.028>
20. Barba F.J., Parniakov O., Pereira S.A., Wiktor A., Grimi N., Boussetta N., et al. Current applications and new opportunities for the use of pulsed electric fields in food science and industry. *Food Res Int.* 2015; 77 (4): 773–98. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2015.09.015>
21. Ahmad Shiekh K., Odunayo Olatunde O., Zhang B., Huda N., Benjakul S. Pulsed electric field assisted process for extraction of bioactive compounds from custard apple (Annona squamosa) leaves. *Food Chem.* 2021; 359: 129976. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.129976>
22. El Kantar S., Boussetta N., Lebovka N., Foucart F., Rajha H.N., Maroun R.G., et al. Pulsed electric field treatment of citrus fruits: improvement of juice and polyphenols extraction. *Innov Food Sci Emerg Technol.* 2018; 46: 153–61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2017.09.024>

23. Maza M.A., Martínez J.M., Delso C., Camargo A., Raso J., Álvarez I. PEF-dependency on polyphenol extraction during maceration/fermentation of Grenache grapes. *Innov Food Sci Emerg Technol.* 2020; 60: 102303. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2020.102303>
24. Navarro-Baez J.E., Martínez L.M., Welti-Chanes J., Buitimea-Cantúa G.V., Escobedo-Avellaneda Z. High hydrostatic pressure to increase the biosynthesis and extraction of phenolic compounds in food: a review. *Molecules.* 2022; 27 (5): 1502. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27051502>
25. Martín J., Asuero A.G. High hydrostatic pressure for recovery of anthocyanins: effects, performance, and applications. *Sep Purif Rev.* 2021; 50 (2): 159–76. DOI: <https://doi.org/10.1080/15422119.2019.1632897>
26. Ma J., Yang H., Chen Y., Feng X., Wu C., Long F. Purified saponins in *Momordica charantia* treated with high hydrostatic pressure and ionic liquid-based aqueous biphasic systems. *Foods.* 2022; 11 (13): 1930. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods11131930>
27. Prasad N., Yang B., Zhao M., Wei X., Jiang Y., Chen F. High pressure extraction of corilagin from longan (*Dimocarpus longan* Lour.) fruit pericarp. *Sep Purif Technol.* 2009; 70 (1): 41–5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2009.08.009>
28. Okur I., Baltacıoğlu C., Ağçam E., Baltacıoğlu H., Alpas H. Evaluation of the effect of different extraction techniques on sour cherry pomace phenolic content and antioxidant activity and determination of phenolic compounds by FTIR and HPLC. *Waste Biomass Valor.* 2019; 10: 3545–55. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12649-019-00771-1>
29. Cascaes Teles A.S., Hidalgo Chávez D.W., Zarur Coelho M.A., Rosenthal A., Fortes Gottschalk L.M., Tonon R.V. Combination of enzyme-assisted extraction and high hydrostatic pressure for phenolic compounds recovery from grape pomace. *J Food Eng.* 2021; 288: 110128. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2020.110128>
30. Berestova A.V., Zinyukhin G.B., Maneeva E.Sh. Features of cryoprocessing of plant raw materials. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta [Bulletin of the Orenburg State University].* 2015; 184 (9): 130–6. (in Russian)
31. Conidi C., Drioli E., Cassano A. Coupling ultrafiltration-based processes to concentrate phenolic compounds from aqueous Goji berry extracts. *Molecules.* 2020; 25 (16): 3761. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25163761>
32. Zu Y., Wang Y., Fu Y., Li S., Sun R., Liu W., Luo H. Enzyme-assisted extraction of paclitaxel and related taxanes from needles of *Taxus chinensis*. *Sep Purif Technol.* 2009; 68 (2): 238–43. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.SEPPUR.2009.05.009>
33. Ma X.D., Zhang X.G., Guo S.J., Ma G.Y., Liu W.J., Wang N., et al. Application of enzyme-assisted extraction of baicalin from *Scutellaria baicalensis* Georgi. *Prep Biochem Biotechnol.* 2021; 51 (3): 241–51. DOI: <https://doi.org/10.1080/10826068.2020.1808791>
34. Pimentel M.R., Molina G., Dionísio A.P., Maróstica Junior M.R., Pastore G.M. The use of endophytes to obtain bioactive compounds and their application in biotransformation process. *Biotechnol Res Int.* 2011; 2011: 576286. DOI: <https://doi.org/10.4061/2011/576286>
35. Su C.H., Pham T.T.T., Cheng H.H. Aqueous enzymatic extraction of rosmarinic acid from *Salvia officinalis*: optimisation using response surface methodology. *Phytochem Anal.* 2020; 31 (5): 575–82. DOI: <https://doi.org/10.1002/pca.2922>
36. Kostyleva E.V., Sereda A.S., Velikoretskaya I.A., Kurbatova E.I., Tsurikova N.V. Use of proteolytic enzymes to obtain protein hydrolysates for food use from recycled materials. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition].* 2023; 92 (1): 116–32. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-1-116-132> (in Russian)
37. Wei Z., Qi X., Li T., Luo M., Wang W., Zu Y., et al. Application of natural deep eutectic solvents for extraction and determination of phenolics in *Cajanus cajan* leaves by ultra performance liquid chromatography. *Sep Purif Technol.* 2015; 149: 237–44. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2015.05.015>
38. Huang Y., Feng F., Jiang J., Qiao Y., Wu T., Voglmeir J., et al. Green and efficient extraction of rutin from tartary buckwheat hull by using natural deep eutectic solvents. *Food Chem.* 2016; 221: 1400–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.11.013>
39. Chanioti S., Tzia C. Extraction of phenolic compounds from olive pomace by using natural deep eutectic solvents and innovative extraction techniques. *Innov Food Sci Emerg Technol.* 2018; 48: 228–39. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2018.07.001>
40. García A., Rodríguez-Juan E., Rodríguez-Gutiérrez G., Ríos J., Fernández-Bolaños J. Extraction of phenolic compounds from virgin olive oil by deep eutectic solvents (DESs). *Food Chem.* 2016; 197: 554–61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.10.131>
41. Bader C.D., Neuber M., Panter F., Krug D., Müller R. Supercritical fluid extraction enhances discovery of secondary metabolites from myxobacteria. *Anal Chem.* 2020; 92 (23): 15 403–11. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c02995>
42. Khaw K.Y., Parat M.O., Shaw P.N., Falconer J.R. Solvent supercritical fluid technologies to extract bioactive compounds from natural sources: a review. *Molecules.* 2017; 22 (7): 1186. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules22071186>
43. Kas'yanov G.I. Technique and technology for the use of carbon dioxide in the sub- and supercritical state. *Vestnik VGUIT [Bulletin of VGUIT].* 2014; (1): 130–5. (in Russian)
44. Kas'yanov G.I. Extraction capabilities of carbon dioxide in the sub- and supercritical state. *Nauka. Tekhnika. Tekhnologii (politekhniceskii vestnik) [Science. Technique. Technologies (Polytechnic Bulletin)].* 2013; (3): 74–81. (in Russian)
45. Zhu L., Wu M., Li P., Zhou Y., Zhong J., Zhang Z., et al. High-pressure supercritical CO<sub>2</sub> extracts of ganoderma lucidum fruiting body and their anti-hepatoma effect associated with the Ras/Raf/MEK/ERK signaling pathway. *Front Pharmacol.* 2020; 11: 602702. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.602702>
46. Capuzzo A., Maffei M.E., Occhipinti A. Supercritical fluid extraction of plant flavors and fragrances. *Molecules.* 2013; 18: 7194–238. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules18067194>
47. Bossia S., Milanesib C., Maffea M.E. Comparative analysis of supercritical CO<sub>2</sub> extracts and essential oils from an *Ocimum basilicum* chemotype particularly rich in T-cadinol. *J Essent Oil Res.* 2013; 25 (4): 272–7. DOI: <https://doi.org/10.1080/10412905.2013.775083>
48. Grosso C., Oliveira A.C., Mainar A.M., Urieta J.S., Barroso J.G., Palavra A.M. Antioxidant activities of the supercritical and conventional Satureja montana extracts. *J Food Sci.* 2009; 74 (9): 713–7. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2009.01376.x>
49. Mushtaq M., Sultana B., Anwar F., Adnan A., Rizvi S.S.H. Enzyme-assisted supercritical fluid extraction of phenolic antioxidants from pomegranate peel. *J Supercrit Fluids.* 2015; 104: 122–31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2015.05.020>
50. Lenucci M.S., De Caroli M., Marrese P.P., Iurlaro A., Rescio L., Böhm V., et al. Enzyme-aided extraction of lycopene from high-pigment tomato cultivars by supercritical carbon dioxide. *Food Chem.* 2015; 170: 193–202. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.08.081>
51. Zorin S.N., Sidorova Yu. S., Petrov N.A., Perova I.B., Malinkin A.D., Bokov D.O., et al. A new functional food ingredient enriched by Phytoecdisteroids and Polyphenols from quinoa grains (*Chenopodium quinoa* Willd.). *Res J Pharm Technol.* 2021; 14 (8): 4321–8. DOI: <https://doi.org/10.52711/0974-360X.2021.00750>
52. Fattahi M., Rahimi R. Optimization of extraction parameters of phenolic antioxidants from leaves of *Capparis spinosa* using response surface methodology. *Food Anal Methods.* 2016; 9 (8): 2321–34. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12161-016-0414-9>
53. Prakash Maran J., Manikandan S., Thirugnanasambandham K., Vigna Nivetha C., Dinesh R. Box-Behnken design based statistical modeling for ultrasound-assisted extraction of corn silk polysaccharide. *Carbohydr Polym.* 2013; 92 (1): 604–11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2012.09.020>
54. Shirzad H., Niknam V., Taheri M., Ebrahimzadeh H. Ultrasound-assisted extraction process of phenolic antioxidants from Olive leaves: a nutraceutical study using RSM and LC-ESI-DAD-MS. *J Food Sci Technol.* 2017; 54 (8): 2361–71. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13197-017-2676-7>
55. Kadiri O., Gbadamosi S.O., Akanbi C.T. Extraction kinetics, modelling and optimization of phenolic antioxidants from sweet potato peel vis-à-vis RSM, ANN-GA and application in functional noodles. *J Food Meas Char.* 2019; 13 (11): 3267–84. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11694-019-00249-7>
56. Sinha K., Chowdhury S., Saha P. Das, Datta S. Modeling of microwave-assisted extraction of natural dye from seeds of *Bixa orellana* (Annatto) using response surface methodology (RSM) and artificial neural network (ANN). *Ind Crops Prod.* 2013; 41 (1): 165–71. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.INDCROP.2012.04.004>
57. Tan J., Li Q., Xue H., Tang J. Ultrasound-assisted enzymatic extraction of anthocyanins from grape skins: optimization, identification, and antitumor activity. *J Food Sci.* 2020; 85 (11): 3731–44. DOI: <https://doi.org/10.1111/1750-3841.15497>
58. Pal C.B.T., Jadeja G.C. Microwave-assisted extraction for recovery of polyphenolic antioxidants from ripe mango (*Mangifera indica* L.) peel using lactic acid/sodium acetate deep eutectic mixtures. *Food Sci Technol Int.* 2020; 26 (1): 78–92. DOI: <https://doi.org/10.1177/1082013219870010>

**Для корреспонденции**

Сафронова Адиля Ильгизовна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории возрастной нутрициологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»  
Адрес: 109240, Российская Федерация, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14  
Телефон: (495) 698-53-63  
E-mail: sai1509@yandex.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-6023-8737>

Пырьева Е.А., Сафронова А.И., Гурченкова М.А.

## Анализ мировых трендов использования цельнозерновой продукции в питании населения

Analysis of global trends in the use of whole-grain products in the nutrition of the population

Pyrieva E.A., Safronova A.I., Gurchenkova M.A.

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

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

*В последние годы в мире отмечен рост интереса к пищевым продуктам с цельнозерновым компонентом, расширяется число научных исследований, подтверждающих их широкий функциональный потенциал и значение в профилактике хронических неинфекционных заболеваний. При этом согласованной позиции по определению понятия цельнозерновой продукции и оптимальному уровню ее потребления в мире не сформировано, а положения, закрепленные в национальных регламентах, достаточно противоречивы. В отечественной практике требования к цельнозерновым продуктам (ЦЗП), а также рекомендации по их использованию в питании не представлены.*

**Цель исследования** – анализ международного опыта использования цельнозерновой продукции в питании населения.

**Материал и методы.** Обзор сделан на основе анализа публикаций, представленных в базах данных PubMed, Scopus, Food Science, Technology Abstracts, преимущественно за последние 10 лет.

**Результаты.** В статье обсуждаются вопросы использования ЦЗП в питании населения и их роль в профилактике неинфекционных заболеваний. Приведены результаты научных исследований, демонстрирующие положительный опыт

**Финансирование.** Научно-исследовательская работа по подготовке рукописи проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках Программы фундаментальных научных исследований Российской академии наук на 2022–2024 гг. (тема FGMF-2022-0007).

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

**Вклад авторов.** Концепция исследования – Пырьева Е.А.; сбор данных – Гурченкова М.А.; написание текста – все авторы; редактирование – Пырьева Е.А., Сафронова А.И.; утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все авторы.

**Для цитирования:** Пырьева Е.А., Сафронова А.И., Гурченкова М.А. Анализ мировых трендов использования цельнозерновой продукции в питании населения // Вопросы питания. 2023. Т. 92, № 6. С. 38–44. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-6-38-44>

**Статья поступила в редакцию** 15.10.2023. **Принята в печать** 27.11.2023.

**Funding.** This research was supported by the program of fundamental research of the Russian Academy of Sciences (theme № FGMF-2022-0007).

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

**Contribution.** Research concept – Pyrieva E.A.; data collection – Gurchenkova M.A.; text writing – all authors; editing – Pyrieva E.A., Safronova A.I.; approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

**For citation:** Pyrieva E.A., Safronova A.I., Gurchenkova M.A. Analysis of global trends in the use of whole-grain products in the nutrition of the population. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2023; 92 (6): 38–44. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-6-38-44> (in Russian)

**Received** 15.10.2023. **Accepted** 27.11.2023.

использования ЦЗП в предупреждение развития ожирения, сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистой патологии. Представлены актуальные на сегодняшний день диетологические рекомендации по уровню потребления ЦЗП в мире, а также приверженность им населения. Рассмотрены проблемы идентификации цельнозерновой продукции и ее маркировки.

**Заключение.** Несмотря на то что интерес к ЦЗП возрастает во всем мире, уровень их потребления остается недостаточным для реализации имеющегося потенциала. Решением проблемы может служить достижение консенсуса в отношении цельнозерновой продукции с участием научных сообществ и представителей пищевой индустрии, а также повышение информированности населения о пользе ЦЗП.

**Ключевые слова:** питание; цельнозерновые продукты; здоровое питание; неинфекционные заболевания

*In recent years, there was a worldwide increase of interest in foods with whole grain components. The number of studies that confirm their wide functional potential and importance in the prevention of chronic non-communicable diseases is expanding. At the same time, there is no agreement reached on the definition of the concept of whole grain products and the optimal level of its consumption in the world; and the provisions enshrined in national regulations are quite contradictory. In Russian practice, there are no recommendations on the use of whole grain products in nutrition.*

**The aim** of this research was to analyze world trends of using whole-grain products in the nutrition of the population.

**Material and methods.** The review is based on the analysis of publications presented in the PubMed, Scopus, Food Science, Technology Abstracts databases mainly over the past 10 years.

**Results.** The article discusses the use of whole-grain products in the nutrition of the population and their role in prevention of non-communicable diseases. The results of scientific researches demonstrating the positive experience of using whole grains in preventing obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular pathology are presented. The current dietary recommendations on the level of consumption of whole-grain products in the world, as well as the commitment of the population to them, are summarized. The problems of whole-grain products identification and product labelling are considered.

**Conclusion.** Despite growing interest in whole-grain products around the world, consumption levels remain insufficient to realize their potential. Solution to this problem can be the achievement of consensus on whole-grain products with the participation of scientific communities and representatives of the food industry, as well as raising awareness among the population about the benefits of whole grains.

**Keywords:** nutrition; whole-grain products; health nutrition; non-communicable diseases

Глобальной медико-социальной задачей современного общества является снижение распространения неинфекционных заболеваний (НИЗ), с которыми ассоциировано более 50% случаев смертности во всем мире. Ключевая роль в профилактике НИЗ отводится фактору питания, совершенствованию структуры питания населения.

В этой связи интерес представляет цельнозерновая продукция, обладающая широким функциональным потенциалом. Представлены многочисленные доказательства способности регулярного потребления цельнозерновых продуктов (ЦЗП) улучшать показатели здоровья человека, оказывать протективное действие относительно ожирения, сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистой и онкологической патологии (толстая кишка/колоректальный рак) [1–3]. Результатом является неуклонный рост интереса к ЦЗП в мире, расширение ее ассортимента. К 2023 г. на рынке 65 стран присутствует более 13 000 продуктов, имеющих в составе цельное зерно. Маркировка ЦЗП используется в 61 государстве, включая Китай [4].

Согласно результатам опроса потребителей ЦЗП, проведенного в рамках исследования Международного совета по информации о продуктах питания (International Food Information Council – IFIC), большинство респондентов в качестве причины выбора продуктов с цельнозерновым компонентом указали на ожидаемое улучшение состояния здоровья, причем 53% имели в виду деятельность сердечно-сосудистой системы, 42% – контроль массы тела, 35% – пищеварение и функции кишечника, 34% – иммунные функции, а 33% – общеукрепляющий эффект. При этом почти 90% респондентов хотели бы иметь больше информации о роли ЦЗП в питании [4]. Рост производства ЦЗП отмечен и в Российской Федерации, внедряются новые продукты с цельнозерновыми компонентами, разработан проект ГОСТ Р «Российская система качества. Изделия хлебобулочные с добавлением зерна и продуктов его переработки», имеющий информационный характер [5, 6]. При этом в отечественной практике не сформированы требования к цельнозерновому сырью и уровню цельнозернового компонента в хлебобулочной продукции, выпускаемой

под маркой «цельнозерновая», не изучены вопросы потребления ЦЗП. Маркировка «цельнозерновой» на российском рынке питания не дает представления о количестве цельнозернового компонента в составе продукта. В связи с этим представляет интерес анализ практик использования цельного зерна в питании населения, реализуемых в мире, а также вопросы регулирования в области применения цельнозерновой продукции.

**Цель** исследования – анализ международного опыта использования цельнозерновой продукции в питании населения.

## Материал и методы

Обзор сделан на основе анализа публикаций, представленных в базах данных PubMed, Scopus, Food Science, Technology Abstracts, преимущественно за последние 10 лет.

## Эффективность цельнозерновой продукции в питании

В литературе имеются многочисленные указания на эффективность ЦЗП в обеспечении контроля потребления энергии с пищей [7–10].

Физиологическим эффектам ЦЗП был посвящен метаанализ, включивший результаты 36 рандомизированных контролируемых исследований, направленных на изучение связи фактического потребления пищи и аппетита с уровнем потребления ЦЗП (использованы базы PubMed, Scopus, Food Science, Technology Abstracts) [7]. В 32 рандомизированных контролируемых исследованиях подтверждено, что потребление ЦЗП оказывает существенное влияние на аппетит и таким образом обратно коррелирует с риском формирования избыточной массы тела. Показана способность ЦЗП снижать чувство голода и обеспечивать более длительное насыщение по сравнению с продуктами из рафинированных злаковых. В отдельных исследованиях отмечена позитивная динамика массы тела и состава тела на фоне использования ЦЗП, которое коррелировало с изменением потребления энергии. В числе механизмов действия рассматривается ферментация клетчатки кишечной микробиотой с образованием короткоцепочечных жирных кислот, способных влиять на аппетит и потребление энергии [7, 11–13].

В исследовании, проведенном в Великобритании с участием 5496 человек, оценили влияние ЦЗП на метаболические параметры организма: уровень С-реактивного белка, сывороточного инсулина, глюкозы, а также на индекс инсулинорезистентности (НОМА) и глюкозотолерантный тест [14]. Результаты подтвердили обратную корреляцию между количеством ЦЗП в рационе и ожирением, сахарным диабетом (впервые выявленным), инсулинорезистентностью, воспалительными реакциями [3, 14].

Установлен дозозависимый эффект потребления ЦЗП относительно кардиоваскулярных рисков. Согласно анализу 7 проспективных когортных исследований из базы MEDLINE у лиц с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний большее количество ЦЗП в рационе (в среднем за сутки 2,5 порции против 0,2 порции) было сопряжено с меньшей (на 21%) частотой сердечно-сосудистой патологии [3].

Аналогично в метаанализе, включившем 45 исследований (64 публикации), показано, что ежедневное употребление 90 г ЦЗП (эквивалентно 3 порциям) приводит к снижению рисков развития ишемической болезни сердца, инсульта, сахарного диабета и в целом сердечно-сосудистых заболеваний, а также смертности от всех причин [15].

Предполагается, что эффекты ЦЗП обеспечиваются синергетическим действием присутствующих в них пищевых волокон, микроэлементов, фитохимических соединений, однако конкретные механизмы до настоящего времени не установлены. Очевидны пути реализации положительных эффектов: снижение нагрузки на инсулярный аппарат, модификация воспалительных реакций и профиля липидов в крови, оптимизация антиоксидантного статуса и иммунных функций [16].

## Влияние способа переработки зерна на пищевую ценность зерновых продуктов

Пищевая ценность зерновых связана с присутствием широкого спектра пищевых веществ, в числе которых углеводы, растительный белок, пищевые волокна, ряд витаминов, минеральных веществ и биологически активные соединения (фенолы, каротиноиды, стеролы и др.). Выделены специфические для отдельных злаков субстанции с доказанной функциональной активностью:  $\beta$ -оризанол в рисе, авенантрамид, авенакозиды, сапонины в овсе;  $\beta$ -глюканы в овсе и ячмене, алкилрезорцин во ржи [17].

Однако распределение нутриентов в зерне неравномерно. Во внешней оболочке – отрубях (удельный вес 10–14%) – сконцентрированы клетчатка, витамины, минеральные вещества; в зародыше (2,5–3%) – липиды, микроэлементы; в эндосперме (80–85%) – крахмал и лишь небольшое количество белка и витаминов [2].

Глубокая переработка зерновых, доминирующая в современном промышленном производстве, сопровождается потерей важнейших компонентов исходного сырья, поскольку сохраняется преимущественно эндосперм. Известно, что в результате сохранность клетчатки составляет 42%, магния – 17%, цинка – 21%, железа – 20%, витамина В<sub>1</sub> – 17%, витамина Е – 21%. Потери затрагивают фенольные соединения, каротиноиды, которые могут превышать соответственно 80 и 60% [18].

Нельзя не отметить достоинства рафинирования зерновых продуктов: высокие органолептические каче-

Рекомендации по использованию цельнозерновой продукции в мире [21, 22]

*Recommendations for the use of whole grain products in the world [21, 22]*

Страна <i>Country</i>	Рекомендации по ежедневному потреблению цельнозерновых продуктов <i>Recommendations for daily consumption of whole grains</i>
<b>Количественные рекомендации / Quantitative recommendations</b>	
США / <i>USA</i>	48 г (3 порции цельного зерна по 16 г цельного зерна на порцию 100% цельнозернового хлеба) <i>48 g (3 servings of whole grains, 16 g of whole grains per serving of 100% whole-grain bread)</i>
Дания, Швеция / <i>Denmark, Sweden</i>	75 г на 2400 ккал (70 г женщинам, 90 г мужчинам) / <i>75 g per 2400 kcal (70 g for women, 90 g for men)</i>
Норвегия / <i>Norway</i>	70–90 г / <i>70–90 g</i>
Нидерланды / <i>Netherlands</i>	4–7 ломтиков цельнозернового хлеба (до 115 г) / <i>4–7 slices of whole grain bread (115 g)</i>
<b>Полуколичественные рекомендации / Semi-quantitative recommendations</b>	
Канада / <i>Canada</i>	Минимум 3 порции / <i>At least 3 servings</i>
Австралия / <i>Australia</i>	6 порций для взрослых до 50 лет, 4 порции – для лиц старше 50 лет и детей; 7 порций – для подростков <i>6 servings for adults aged 19 to 50 years, 4 for older adults and small children, and 7 servings for older adolescents</i>
Сингапур / <i>Singapore</i>	Из 5–7 порций риса (и его альтернатив) 2–3 порции должны быть цельнозерновыми <i>Out of the 5–7 servings of rice (&amp; alternatives), 2–3 servings should be whole-grain food</i>
Оман / <i>Oman</i>	Не менее 1/3 злаков из цельного зерна; 2–3 порции цельнозерновых на 2000 ккал <i>At least a third of daily consumption of cereals from whole grain foods; 2–3 servings of whole grains daily (2000 calories)</i>
<b>Качественные рекомендации / Quality recommendations</b>	
Франция, Германия, Испания, Великобритания, Саудовская Аравия <i>France, Germany, Spain, United Kingdom, Saudi Arabia</i>	Предпочтение цельнозерновым продуктам / <i>Preference for whole grain foods</i>

ства, высокая биодоступность ряда пищевых веществ (в первую очередь белка), длительные сроки хранения (за счет уничтожения микробных контаминантов). Развивающиеся сегодня технологические подходы к экструзии позволяют влиять на пищевую ценность экструдатов, контролировать гликемический индекс (образование резистентного крахмала), содержание антипитательных факторов [19].

## Потребление цельнозерновых продуктов в мире

Несмотря на очевидные преимущества включения ЦЗП в рацион питания, востребованность их населением остается невысокой. Большинство потребителей отдает предпочтение продуктам из рафинированных зерновых, обладающих более низкой пищевой ценностью, но хорошей органолептикой и доступной стоимостью.

Рекомендации по потреблению ЦЗП имеют существенные национальные различия, варьируя от «количественных» (количество грамм ЦЗП в день) и «полуколичественных» (количество порций злаковых продуктов в день, в которых должен присутствовать цельнозерновой компонент), до качественных (указание на важность включения ЦЗП в рацион питания) (см. таблицу). Порция соответствует 1 ломтику хлеба; 1/2 стакана отварного риса, макарон или лапши; 1/2 стакана каши; 2/3 стакана зерновых хлопьев или 1/4 чашки мюсли [20, 21].

Среднее ежедневное потребление цельнозерновых взрослым населением в мире колеблется от 9 г в Таиланде до 58 г в Швеции. В большинстве стран, несмотря

на имеющиеся рекомендации, реальный уровень использования ЦЗП существенно ниже. Так, в странах Европы среднее ежедневное потребление цельнозерновых взрослым населением не превышает 16 г во Франции и Италии, 20 г в Великобритании и 27 г в Ирландии. В США уровень потребления ЦЗП 16 г, а в Австралии – 21 г. В числе лидеров – скандинавские государства (Норвегия, Дания, Швеция), население которых включает в питание ежедневно 41–58 г цельнозерновых [22].

Следует отметить сложности изучения потребления ЦЗП, связанные с различиями в дефинициях и методологии сбора информации о питании населения. Многие исследователи представляют данные о ЦЗП, однако содержание цельного зерна в них широко варьирует.

## Регуляторные аспекты применения цельнозерновых продуктов

Перспективы расширения производства пищевой продукции с включением цельнозерновых ингредиентов связывают с решением глобальных вопросов по ее использованию и в первую очередь – достижение консенсуса по определению понятия ЦЗП и его маркировке.

Даже внутри Европейского союза требования к позиционированию продукции в качестве цельнозерновой имеют широкий диапазон: от количества цельнозерновых ингредиентов, приходящегося на порцию, до процентного содержания цельного зерна в пищевом

продукте. Кроме того, разработанные руководства и кодексы от промышленных организаций, консорциумов относительно ЦЗП носят рекомендательный характер.

На 6-м Международном саммите по ЦЗП (13–15 ноября 2017 г., Вена) были определены ключевые цели и действия, способствующие увеличению их потребления в рамках глобальной «Инициативы по цельному зерну» (Whole Grain Initiative). Согласование понятия ЦЗП выделено приоритетом для обсуждения, однако вопрос до настоящего времени остается открытым.

Международная ассоциация химии злаков (AACCI) позиционирует, что ЦЗП должны состоять из неповрежденных, измельченных, дробленых или плющенных хлопьев зерновых, основные анатомические компоненты которых (крахмалистый эндосперм, зародыш и оболочка зерна) присутствуют в тех же пропорциях, что и в нативных зерновых. Допускаются небольшие потери компонентов в процессе обработки, но они должны составлять менее 2% зерна или менее 10% отрубей [23].

Согласно решению Глобальной рабочей группы по дефинициям цельного зерна (WGI Global Working Group on Whole Grain Definitions) «цельнозерновой продукт» должен содержать не менее 50% цельнозерновых ингредиентов в сухом продукте. Продукты, содержащие минимум 25% цельнозерновых ингредиентов в сухом продукте, могут иметь указание на наличие цельного зерна на упаковке, но не могут быть обозначены как цельнозерновые [25].

При этом в соответствии с позицией Консорциума HEALTHGRAIN в Европейском союзе (некоммерческого консорциума ученых и представителей промышленности, работающих с зерновыми продуктами) продукт может считаться цельнозерновым, если в его состав входит не менее 30% цельнозерновых ингредиентов в целом и содержится больше цельного зерна, чем рафинированных зерновых ингредиентов в сухом продукте [15, 23].

Сегодня в мире недостаточно законодательных решений и по маркировке ЦЗП. Согласно позиции Whole Grain Initiative при маркировке рекомендовано указывать процент цельного зерна от всех зерновых компонентов и количество цельного зерна на порцию или на 100 г.

В некоторых странах выделены группы ЦЗП, которые должны состоять полностью или почти полностью из цельного зерна. В Нидерландах на законодательном уровне цельнозерновой хлеб должен состоять на 100% из цельнозерновой муки, и минимум 90% цельнозерновых ингредиентов должно присутствовать в нем по положению в Германии. Скандинавские страны (Норвегия, Дания, Швеция) согласовали, что в однокомпонентных продуктах из муки (зерна) должно быть 100% цельнозернового компонента, тогда как в продуктах сложного состава – более 50% цельнозерновых ингредиентов (51% и более) в пересчете на сухое вещество. Также разрешено заявлять о пользе цельного зерна, если его присутствие в составе продукта составляет не менее 50% на сухой продукт [25].

Несмотря на отсутствие официальных требований, ассоциация производителей французской бисквитной продукции согласовала рекомендации по содержанию цельного зерна для своих изделий: 15–39% цельного зерна в пересчете на общую массу ингредиентов для заявления «источник цельного зерна» и 40% – для вынесения клейма «богато цельным зерном» [23].

В Тайване производителям разрешено выносить клеймо «цельнозерновой продукт» при наличии в его составе 51% и более цельных зерен в сухом продукте [25, 26].

В нормативном документе Малайзии предусмотрено определение ЦЗП для конкретных видов продуктов: 100% цельнозерновых ингредиентов обязательно для пшеничной, рисовой муки и риса, 60% цельного зерна – для хлеба и 25% цельнозерновых ингредиентов или 8 г на порцию – для других продуктов [27].

Американский Совет Oldways по цельнозерновым (Oldways Whole Grains Council) разработал цельнозерновую марку для решения проблемы идентификации ЦЗП. Для указаний на продукте «50% цельного зерна» продукты должны содержать не менее 8 г цельного зерна на порцию и не менее 50% зерновых ингредиентов должны быть цельнозерновыми. За клеймо «100%» продукты должны содержать минимум 16 г цельных зерен на порцию и все зерновые ингредиенты должны быть из цельного зерна [28].

## Заключение

Во всем мире отмечается рост интереса к цельнозерновой продукции как среди производителей, так и среди потребителей. ЦЗП обладают широким спектром функциональной активности и при определенном уровне потребления могут рассматриваться как фактор профилактики НИЗ. Рекомендации по включению продукции с цельнозерновым компонентом в питание населения сформированы во многих странах мира. Согласно требованиям к школьному питанию в Европе и США на долю ЦЗП должно приходиться не менее половины всех зерновых в рационе. Однако в целом вопрос об оптимальном количестве ЦЗП в питании населения остается открытым. Исследователи единодушны относительно необходимости расширения доказательной базы по использованию ЦЗП и совершенствованию методик оценки ее эффективности. Глобальной задачей является достижение консенсуса в отношении идентификации ЦЗП с участием научных сообществ и представителей пищевой индустрии. Имеющиеся сегодня расхождения в определении цельнозерновой продукции препятствуют точной оценке уровня ее потребления, в том числе необходимого для достижения позитивных эффектов на здоровье человека.

Для отечественной практики представляется целесообразным разработка национального стандарта, в котором были бы отражены требования к цельнозерновому сырью и уровню цельнозернового компонента в ЦЗП, отсутствующие в настоящее время.

## Сведения об авторах

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

Пырьева Екатерина Анатольевна (Ekaterina A. Pyrieva) – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией возрастной нутрициологии

E-mail: pyrieva@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9110-6753>

Сафронова Адия Ильгизовна (Adilya I. Safronova) – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории возрастной нутрициологии

E-mail: sai1509@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6023-8737>

Гурченкова Марина Александровна (Marina A. Gurchenkova) – научный сотрудник лаборатории возрастной нутрициологии

E-mail: mgurchenkova@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-8298-2903>

## Литература

- Health-studies. Whole Grains Council. <https://wholegrainscouncil.org/whole-grains-101/health-studies>
- Summary of Recent Research On Whole Grains and Health. 2012–2017 whole grains/health research. Whole Grains Council.org [https://wholegrainscouncil.org/sites/default/files/atoms/files/2017WGC\\_ResearchReport.pdf](https://wholegrainscouncil.org/sites/default/files/atoms/files/2017WGC_ResearchReport.pdf)
- Пырьева Е.А., Сафронова А.И. Роль и место пищевых волокон в структуре питания населения // Вопросы питания. 2019. Т. 88, № 6. С. 5–11. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10059>
- <https://wholegrainscouncil.org/newsroom/whole-grain-statistics>
- Шапошников И.И., Костюченко М.Н., Косован А.П., Мартиросян В.В. Проблемы и перспективы развития рынка цельнозерновых хлебобулочных изделий в России // Хлебопечение России. 2021. № 6. С. 14–18. DOI: <https://doi.org/10.37443/2073-3569-2021-1-6-14-18>
- <https://fgis.gost.ru/share/page/rsprs/nds-details?uid=8abf6688-7a93-4590-a9e6-d43596980d80>
- Sanders L.M., Zhu Y., Wilcox M.L., Koecher K., Maki K.C. Effects of whole grain intake, compared with refined grain, on appetite and energy intake: A systematic review and meta-analysis // Adv. Nutr. 2021. Vol. 12, N 4. P. 1177–1195. DOI: <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa178>
- Cioffi I., Santarpia L., Vaccaro A., Iacone R., Labruna G., Marra M. et al. Whole-grain pasta reduces appetite and meal-induced thermogenesis acutely: a pilot study // Appl. Physiol. Nutr. Metab. 2016. Vol. 41, N 3. P. 277–283. DOI: <https://doi.org/10.1139/apnm-2015-0446>
- Onvani S., Haghghatdoost F., Surkan P.J., Azadbakht L. Dairy products, satiety and food intake: A meta-analysis of clinical trials // Clin. Nutr. 2017. Vol. 36, N 2. P. 389–398. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.01.017>
- Tucker A.J., Heap S., Ingram J., Law M., Wright A.J. Postprandial appetite ratings are reproducible and moderately related to total day energy intakes, but not ad libitum lunch energy intakes, in healthy young women // Appetite. 2016. Vol. 99. P. 97–104. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.appet.2015.12.031>
- Åberg S., Palmnäs-Bédard M., Karlsson T., Hjorth T., Iversen K.N., Landberg R. Evaluation of subjective appetite assessment under free-living vs. controlled conditions: A randomized crossover trial comparing whole-grain rye and refined wheat diets (VASA-Home) // Nutrients. 2023. Vol. 15, N 11. P. 2456. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu15112456>
- Samakidou G.E., Koliaki C.C., Liberopoulos E.N., Katsilambros N.L., Non-classical aspects of obesity pathogenesis and their relative clinical importance for obesity treatment // Healthcare (Basel). 2023. Vol. 11, N 9. P. 1310. DOI: <https://doi.org/10.3390/healthcare11091310>
- Valicente V.M., Peng C.H., Pacheco K.N., Lin L., Kielb E.I., Dawoodani E. et al. Ultraprocessed foods and obesity risk: A critical review of reported mechanisms // Adv. Nutr. 2023. Vol. 14, N 4. P. 718–738. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.advnut.2023.04.006>
- Lutsey P.L., Jacobs D.R. Jr, Kori S., Mayer-Davis E., Shea S., Steffen L.M. et al. Whole grain intake and its cross-sectional association with obesity, insulin resistance, inflammation, diabetes and subclinical CVD: The MESA Study // Br. J. Nutr. 2007. Vol. 98, N 2. P. 397–405. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114507700715>
- Aune D., Keum N., Giovannucci E., Fadnes L.T., Boffetta P., Greenwood D.C. et al. Whole grain consumption and risk of cardiovascular disease, cancer, and all cause and cause specific mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies // BMJ. 2016. Vol. 353. P. i2716. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.i2716>
- Foster S., Beck E., Hughes J., Grafenauer S. Whole grains and consumer understanding: Investigating consumers' identification, knowledge and attitudes to whole grains // Nutrients. 2020. Vol. 12, N 8. P. 2170. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12082170>
- Пырьева Е.А., Сафронова А.И., Георгиева О.В. Цельнозерновые продукты в детском питании // Медицинский совет. 2023. № 17. С. 151–156. DOI: <https://doi.org/10.21518/ms2023-365>
- Adom K.K., Sorrells M.E., Liu R.H. Phytochemicals and antioxidant activity of milled fractions of different wheat varieties // J. Agric. Food Chem. 2005. Vol. 53, N 6. P. 2297–2306. DOI: <https://doi.org/10.1021/jf048456d>
- Menis-Henrique M.E.C., Scarton M., Piran M.V.F., Clerici M.T.P.S. Cereal fiber: extrusion modifications for food industry // Curr. Opin. Food Sci. 2020. Vol. 33. P. 141–148. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2020.05.001>
- Meynier A., Chanson-Rollé A., Riou E. Main factors influencing whole grain consumption in children and adults – A narrative review // Nutrients. 2020. Vol. 12, N 8. P. 2217. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12082217>
- Whole Grain Guidelines Worldwide | The Whole Grains Council. <https://wholegrainscouncil.org/whole-grains-101/how-much-enough/whole-grain-guidelines-worldwide>
- Miller K.B. Review of whole grain and dietary fiber recommendations and intake levels in different countries // Nutr. Rev. 2020. Vol. 78, Suppl 1. P. 29–36. DOI: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz052>
- Ross A.B., van der Kamp J.W., King R., Lê K.A., Mejbourn H., Seal C.J. et al. Healthgrain forum. Perspective: A definition for whole-grain food products-recommendations from the Healthgrain Forum // Adv. Nutr. 2017. Vol. 8, N 4. P. 525–531. DOI: <https://doi.org/10.3945/an.116.014001>
- van der Kamp J.W., Jones J.M., Miller K.B., Ross A.B., Seal C.J., Tan B. et al. Consensus, global definitions of whole grain as a food ingredient and of whole-grain foods presented on behalf of the whole grain initiative // Nutrients. 2021. Vol. 14, N 1. P. 138. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14010138>
- Mathews R., Chu Y. Global review of whole grain definitions and health claims // Nutr. Rev. 2020. Vol. 78, Suppl 1. P. 98–106. DOI: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz055>
- Brownlee I.A., Durukan E., Masset G., Hopkins S, Tee E.S. An overview of whole grain regulations, recommendations and research across Southeast Asia // Nutrients. 2018. Vol. 10, N 6. P. 752. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu10060752>
- Ministry of Health (Malaysia) Proposed Regulation 2018 Available at: <http://fsq.moh.gov.my/v5/wp-content/uploads/2018/02/ONLINE-PUBLIC-ENGAGEMENT-NO-1.2018.pdf>
- Oldways Whole Grains Council. Whole grain stamp. Available at: <https://wholegrainscouncil.org/whole-grain-stamp>

## References

- Health-studies. Whole Grains Council. <https://wholegrainscouncil.org/whole-grains-101/health-studies>
- Summary of recent research on whole grains and health. 2012–2017 Whole grains/health research. whole grains council.org. [https://wholegrainscouncil.org/sites/default/files/atoms/files/2017WGC\\_ResearchReport.pdf](https://wholegrainscouncil.org/sites/default/files/atoms/files/2017WGC_ResearchReport.pdf)
- Pyrieva E.A., Safronova A.I. The role of dietary fibers in the nutrition of the population. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2019;

- 88 (6): 5–11. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10059> (in Russian)
4. <https://wholegrainscouncil.org/newsroom/whole-grain-statistics>
5. Shaposhnikov I.I., Kostyuchenko M.N., Kosovan A.P., Martirosyan V.V. Problems and prospects of wholegrain bread market development in Russia. *Hlebopechenie Rossii [Baking in Russia]*. 2021; (6): 14–8. DOI: <https://doi.org/10.37443/2073-3569-2021-1-6-14-18> (in Russian)
6. <https://fgis.gost.ru/share/page/rsprs/nds-details?uuid=8abf6688-7a93-4590-a9e6-d43596980d80>
7. Sanders L.M., Zhu Y., Wilcox M.L., Koecher K., Maki K.C. Effects of whole grain intake, compared with refined grain, on appetite and energy intake: A systematic review and meta-analysis. *Adv Nutr*. 2021; 12 (4): 1177–95. DOI: <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa178>
8. Cioffi I., Santarpia L., Vaccaro A., Iacone R., Labruna G., Marra M., et al. Whole-grain pasta reduces appetite and meal-induced thermogenesis acutely: a pilot study. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2016; 41 (3): 277–83. DOI: <https://doi.org/10.1139/apnm-2015-0446>
9. Onvani S., Haghighatdoost F., Surkan P.J., Azadbakht L. Dairy products, satiety and food intake: A meta-analysis of clinical trials. *Clin Nutr*. 2017; 36 (2): 389–98. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.01.017>
10. Tucker A.J., Heap S., Ingram J., Law M., Wright A.J. Postprandial appetite ratings are reproducible and moderately related to total day energy intakes, but not ad libitum lunch energy intakes, in healthy young women. *Appetite*. 2016; 99: 97–104. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.appet.2015.12.031>
11. Åberg S., Palmnäs-Bédard M., Karlsson T., Hjorth T., Iversen K.N., Landberg R. Evaluation of subjective appetite assessment under free-living vs. controlled conditions: A randomized crossover trial comparing whole-grain rye and refined wheat diets (VASA-Home). *Nutrients*. 2023; 15 (11): 2456. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu15112456>
12. Samakidou G.E., Koliaki C.C., Liberopoulos E.N., Katsilambros N.L. Non-classical aspects of obesity pathogenesis and their relative clinical importance for obesity treatment. *Healthcare (Basel)*. 2023; 11 (9): 1310. DOI: <https://doi.org/10.3390/healthcare11091310>
13. Valicente V.M., Peng C.H., Pacheco K.N., Lin L., Kielb E.I., Dawoodani E., et al. Ultraprocessed foods and obesity risk: A critical review of reported mechanisms. *Adv Nutr*. 2023; 14 (4): 718–38. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.advnut.2023.04.006>
14. Lutsey P.L., Jacobs D.R. Jr, Kori S., Mayer-Davis E., Shea S., Steffen L.M., et al. Whole grain intake and its cross-sectional association with obesity, insulin resistance, inflammation, diabetes and subclinical CVD: The MESA Study. *Br J Nutr*. 2007; 98 (2): 397–405. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114507700715>
15. Aune D., Keum N., Giovannucci E., Fadnes L.T., Boffetta P., Greenwood D.C., et al. Whole grain consumption and risk of cardiovascular disease, cancer, and all cause and cause specific mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ*. 2016; 353: i2716. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.i2716>
16. Foster S., Beck E., Hughes J., Grafenauer S. Whole grains and consumer understanding: investigating consumers' identification, knowledge and attitudes to whole grains. *Nutrients*. 2020; 12 (8): 2170. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12082170>
17. Pyrieva E.A., Safronova A.I., Georgieva O.V. Whole grain products in children nutrition. *Meditsinskiy sovet [Medical Council]*. 2023; (17): 151–6. (in Russian) DOI: <https://doi.org/10.21518/ms2023-365>
18. Adom K.K., Sorrells M.E., Liu R.H. Phytochemicals and antioxidant activity of milled fractions of different wheat varieties. *J Agric Food Chem*. 2005; 53 (6): 2297–306. DOI: <https://doi.org/10.1021/jf048456d>
19. Menis-Henrique M.E.C., Scarton M., Piran M.V.F., Clerici M.T.P.S. Cereal fiber: extrusion modifications for food industry. *Curr Opin Food Sci*, 2020; 33: 141–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2020.05.001>
20. Meynier A., Chanson-Rollé A., Riou E. Main factors influencing whole grain consumption in children and adults – A narrative review. *Nutrients*. 2020; 12 (8): 2217. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12082217>; PMID: 32722381; PMCID: PMC7468875.
21. Whole Grain Guidelines Worldwide | The Whole Grains Council. <https://wholegrainscouncil.org/whole-grains-101/how-much-enough/whole-grain-guidelines-worldwide>
22. Miller K.B. Review of whole grain and dietary fiber recommendations and intake levels in different countries. *Nutr Rev*. 2020; 78 (Suppl 1): 29–36. DOI: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz052>
23. Ross A.B., van der Kamp J.W., King R., Lê K.A., Mejbörn H., Seal C.J., et al. Healthgrain forum. Perspective: A definition for whole-grain food products-recommendations from the Healthgrain Forum. *Adv Nutr*. 2017; 8 (4): 525–31. DOI: <https://doi.org/10.3945/an.116.014001>
24. van der Kamp J.W., Jones J.M., Miller K.B., Ross A.B., Seal C.J., Tan B., et al. Consensus, global definitions of whole grain as a food ingredient and of whole-grain foods presented on behalf of the whole grain initiative. *Nutrients*. 2021; 14 (1): 138. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14010138>
25. Mathews R., Chu Y. Global review of whole grain definitions and health claims. *Nutr Rev*. 2020; 78 (Suppl 1): 98–106. DOI: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz055>
26. Brownlee I.A., Durukan E., Masset G., Hopkins S., Tee E.S. An overview of whole grain regulations, recommendations and research across Southeast Asia. *Nutrients*. 2018; 10 (6): 752. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu10060752>
27. Ministry of Health (Malaysia) Proposed Regulation 2018 Available at: <http://fsq.moh.gov.my/v5/wp-content/uploads/2018/02/ONLINE-PUBLIC-ENGAGEMENT-NO-1.2018.pdf>
28. Oldways Whole Grains Council. Whole grain stamp. Available at: <https://wholegrainscouncil.org/whole-grain-stamp>

**Для корреспонденции**

Зеленкин Сергей Евгеньевич – научный сотрудник отдела анализа риска здоровью ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»  
 Адрес: 614045, Российская Федерация, г. Пермь, ул. Монастырская, д. 82  
 Телефон: (342) 238-33-37  
 E-mail: zelenkin@fcrisk.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-0259-5509>

Зайцева Н.В., Зеленкин С.Е., Шур П.З., Суворов Д.В.

## Идентификация потенциальных опасностей и анализ критических контрольных точек производства культивируемого мяса (*in vitro*)

Identification of potential hazards and analysis of critical control points in cultured meat (*in vitro* meat) production

Zaitseva N.V., Zelenkin S.E., Shur P.Z., Suvorov D.V.

Федеральное бюджетное учреждение науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 614045, г. Пермь, Российская Федерация

Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 614045, Perm, Russian Federation

*Развитие пищевых технологий на современном этапе направлено на расширение ассортимента продовольственного сырья, в том числе за счет альтернативных источников пищи. Одним из таких источников является мясо, произведенное с помощью стволовых клеток *in vitro*, или культивируемое мясо. Этапы производства мяса *in vitro* условно можно разделить на 4 блока: подготовка сырья, выращивание клеток в питательной среде, формирование конечного продукта и подготовка мяса для реализации потребителю. Процесс производства культивируемого мяса должен сопровождаться разработкой, внедрением и поддержкой процедур, основанных на принципах HACCP. Вместе с тем в доступной научной литературе сведений о разработанной и утвержденной системе HACCP для производства культивируемого мяса не обнаружено. Однако с учетом перспектив его производства, разработка системы HACCP для этой*

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов.** Концепция, редактирование текста – Зайцева Н.В.; концепция, дизайн, сбор данных литературы, написание текста – Зеленкин С.Е.; концепция, редактирование текста – Шур П.З.; концепция, дизайн, сбор данных литературы, написание текста – Суворов Д.В.; утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

**Для цитирования:** Зайцева Н.В., Зеленкин С.Е., Шур П.З., Суворов Д.В. Идентификация потенциальных опасностей и анализ критических контрольных точек производства культивируемого мяса (*in vitro*) // Вопросы питания. 2023. Т. 92, № 6. С. 45–53. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-6-45-53>

**Статья поступила в редакцию** 25.08.2023. **Принята в печать** 30.10.2023.

**Funding.** The study had no sponsorship.

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

**Contribution.** Concept, text editing – Zaitseva N.V.; concept, design, data collection of literature, text writing – Zelenkin S.E.; concept, text editing – Shur P.Z.; concept, design, collection of literature data, text writing – Suvorov D.V.; approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all co-authors.

**For citation:** Zaitseva N.V., Zelenkin S.E., Shur P.Z., Suvorov D.V. Identification of potential hazards and analysis of critical control points in cultured meat (*in vitro* meat) production. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2023; 92 (6): 45–53. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-6-45-53> (in Russian)

**Received** 25.08.2023. **Accepted** 30.10.2023.

отрасли актуальна. В связи с этим целесообразно выявить критические контрольные точки (ККТ) на производстве и провести идентификацию потенциальной опасности культивированного мяса для здоровья потребителей для последующей оценки риска.

**Цель исследования** – идентификация потенциальных опасностей здоровью потребителей и анализ ККТ при производстве культивированного мяса.

**Материал и методы.** В качестве исходных данных о процессах производства культивированного мяса, о потенциальных опасностях, связанных с его производством, использовали материалы ранее проведенных исследований, посвященных технологии культивирования мяса *in vitro*, а также информацию действующих в Российской Федерации стандартов (технических регламентов и ГОСТов). В исследовании применяли метод изучения и критического анализа релевантных научных источников, посвященных вопросу безопасности культивируемого мяса. Всего было изучено более 120 источников, из которых отобраны 30 релевантных.

**Результаты.** Установлено, что потенциальные опасности, связанные с потреблением культивируемого мяса, обусловлены факторами физической, химической и биологической природы. Кроме того, в качестве фактора опасности выделяют формирование аллергических реакций. При существенной доле потребления синтетического мяса (>50%) возможно возникновение дисбаланса аминокислот в рационе. Определены 10 ККТ, каждая из которых характеризуется действием факторов потенциальной опасности различной природы. Установлено, что количество ККТ одинаково на всех этапах производства, кроме формирования конечного продукта. Характеристика факторов опасности, а также сведения о ККТ действия этих факторов обеспечивают возможность проведения оценки потенциальной опасности (и дальнейшей оценки риска) и выбора мер по управлению ими, что соответствует требованиям ГОСТ Р ИСО 22000-2019.

**Заключение.** Каждый идентифицированный вид опасности не является специфичным для той или иной стадии производства мяса *in vitro* и может оказывать свое негативное действие на нескольких ККТ. При организации контроля (мониторинга) безопасности пищевого продукта нового вида следует руководствоваться требованиями Технического регламента Таможенного союза ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции», согласно которому при изготовлении пищевой продукции (в том числе нового вида) изготовитель должен разработать, внедрить и поддерживать процедуры, основанные на принципах HACCP. Применение принципов HACCP актуально в случае установления неприемлемого уровня риска для здоровья потребителей. Для оценки уровня риска следует провести оценку экспозиции (ключевой этап оценки риска) каждого вида факторов опасности. Для этих целей следует установить потенциальную группу риска и определить сценарии потребления культивированного мяса.

**Ключевые слова:** культивируемое мясо; факторы опасности; критические контрольные точки; HACCP

*The development of food technologies at the present stage is aimed at expanding the range of food raw materials, including alternative food sources. One of such sources is meat derived from in vitro stem cells or cultured meat. The stages of in vitro meat production could be divided into four blocks: preparation of raw materials, cultivation of cells in a nutrient medium, forming the final product and preparing meat for sale to the consumer. The cultured meat production process must be accompanied by the improvement, implementation and maintenance of procedures based on HACCP principles. However, the developed and approved HACCP system for the cultured meat production hasn't been found in the scientific literature. Given the prospects for cultured meat production, the development HACCP system for this area is feasible. In this regard, it is advisable to identify critical control points in production and identify the potential hazards of cultured meat to consumers for subsequent risk assessment.*

*The aim of the study was to identify potential health hazards and analyze key control points in cultured meat production.*

**Material and methods.** *Previously conducted studies on in vitro meat cultivation technologies, as well as Russian regulatory and technical documentation were used as initial data on the production processes of cultured meat and the risk associated with its production. The method of studying and critical analyzing relevant scientific sources devoted to the safety of cultured meat was applied. In total, more than 120 sources were studied, from which 30 relevant ones were selected.*

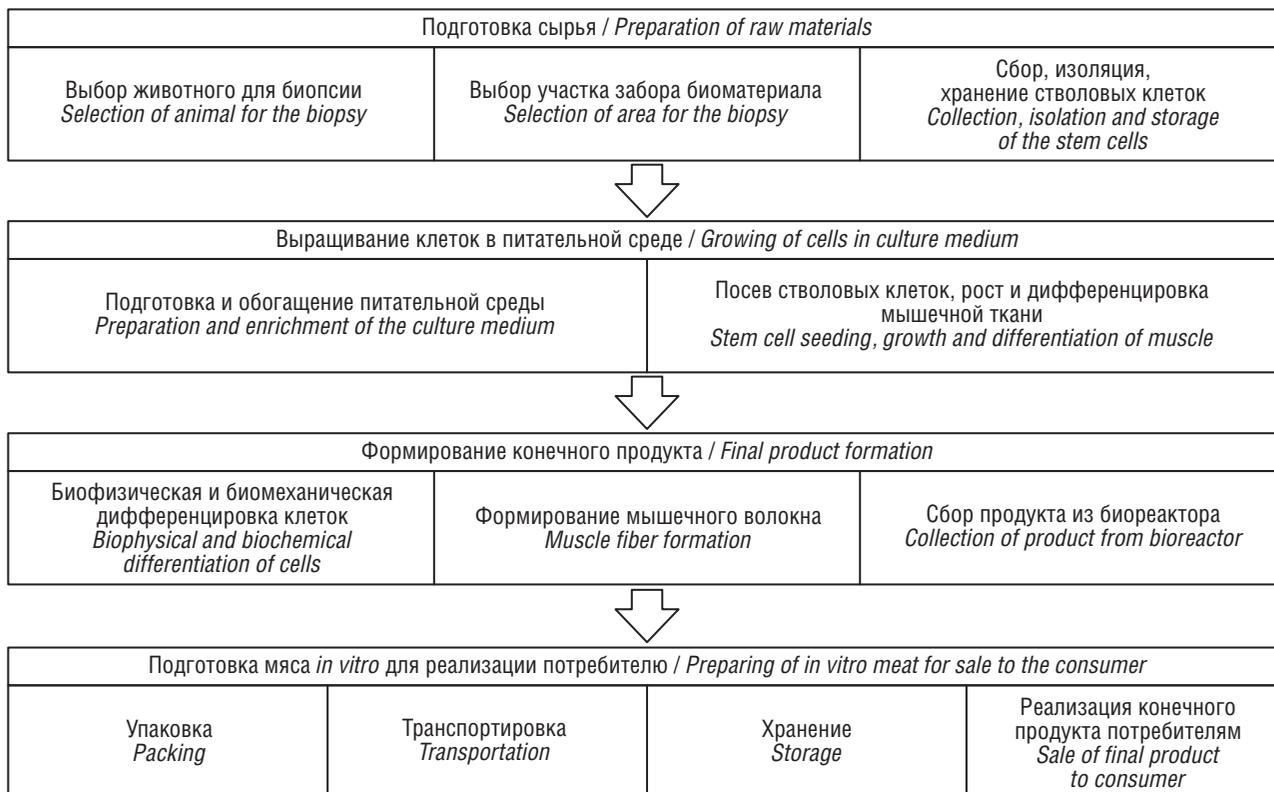
**Results.** *The potential hazards associated with the consumption of cultured meat are due to physical, chemical and biological factors. In addition, the occurrence of allergic reactions is identified as a danger factor. An imbalance of amino acids in the diet may occur as a result of the consumption of novel food in a significant proportion (>50% of meat consumption). Ten critical control points have been identified, each of which is characterized by the action of potential hazard factors of a different nature. It has been established that the number of critical control points is the same at all stages of production, except for the formation of the final product. The characteristics of hazard factors, as well as information about the critical control points of these factors' action, determine the possibility of assessing the potential hazard (and further risk assessment) and choosing measures to manage them, which meets the requirements of GOST R ISO 22000-2019.*

**Conclusion.** *Each of the identified types of hazard is not specific to a particular stage of in vitro meat production and can effect negatively at several critical control points. When organizing control (monitoring) of the safety of new type food, one should be guided by the Technical Regulations of the Custom Union "On the Safety of Food Products", according to which the manufacturer of foods (including novel foods) must develop, implement and comply with procedures based on the HACCP. The use of HACCP is relevant under inappropriate risk for consumer health. To assess the risk level, exposure assessment (a key step in risk assessment) should be carried out for each type of hazard factor. For these purposes, it is necessary to identify the potential risk group and determine the scenarios of cultured meat's consumption.*

**Keywords:** *cultured meat; hazard factors; critical control points; HACCP*

Развитие технологий пищевой промышленности на современном этапе направлено на расширение ассортимента продовольственного сырья, в том числе за счет альтернативных источников пищи. Так, например, одним из интенсивно развивающихся направлений

в пищевой промышленности является применение технологии производства мяса с помощью нескольких линий стволовых клеток *in vitro*, или культивированного мяса [1]. Данная биотехнология может позволить производить мясо, как отмечает N. Treich, без ухудшения



Этапы производства культивируемого мяса

*Stages of cultivated meat production*

вкусовых качеств, снизить выбросы парниковых газов и использование воды до 95% в сравнении с традиционным выращиванием поголовья крупного рогатого скота специализированных мясных пород [2].

Целью производства культивируемого мяса является обеспечение населения достаточным его количеством путем воссоздания сложной структуры мышц домашнего скота. Реализация культивированного мяса уже осуществляется в Сингапуре [3]; вместе с тем в Европейском союзе, Великобритании и США для пищевых продуктов, произведенных *in vitro* (включая мясо), разрабатываются регулирующие документы, регламентирующие обеспечение безопасности этого вида пищевых продуктов для потребителя [4].

Этапы производства мяса *in vitro*, описанные S. Chriki и J.F. Hocquette, условно можно разделить на несколько блоков [5], включающих несколько этапов: биопсия мышечной ткани от живого животного, включающая выбор животного, участка забора биоматериала, сбор стволовых клеток, их изоляцию и хранение (блок 1); рост клеток в питательной среде, включающий подготовку и обогащение питательной среды нутриентами и гормонами, посев стволовых клеток и процесс роста и дифференцировки мышечной ткани (блок 2); формирование конечного продукта, его сбор из производственной среды, включая биофизические и биомеханические процессы дифференцировки клеток, формирование мышечного волокна, конечного продукта, отбор про-

дукта из биореактора и его подготовку к следующему этапу (блок 3); упаковка, транспортировка и хранение готового культивируемого мяса перед его реализацией потребителю (блок 4). В каждом блоке возможна контаминация культивированного мяса факторами потенциальной опасности различной природы [6, 7]. Следовательно, при производстве мяса *in vitro* потребуются надлежащая идентификация различных опасностей и внедрение системы на основе принципов анализа опасности и критических контрольных точек (ККТ) (НАССР) [8].

Схематически производство культивируемого мяса представлено на рисунке.

В соответствии с Техническим регламентом Таможенного союза 021/2011 «О безопасности пищевой продукции» процесс производства пищевых продуктов должен сопровождаться разработкой, внедрением и поддержкой процедур, основанных на принципах НАССР. Вместе с тем в научной литературе сведений о разработанной системе НАССР для производства культивированного мяса не обнаружено. В связи с этим целесообразно выявить эти ККТ на производстве и провести идентификацию потенциальной опасности культивированного мяса для здоровья потребителей для последующей оценки риска.

**Цель исследования** – идентификация потенциальных опасностей здоровью потребителей и анализ ККТ при производстве культивированного мяса.

## Материал и методы

В качестве исходных данных о процессах производства культивированного мяса, о потенциальных опасностях, связанных с его производством, использовали материалы ранее проведенных исследований, посвященных технологии культивирования мяса *in vitro* [9–29].

Для установления ККТ, связанных с потенциальным производством синтетического мяса, использовали информацию государственных стандартов ГОСТ Р 51705.1-2001 «Управление качеством пищевых продуктов на основе принципов ХАССП. Общие требования», а также ГОСТ Р ИСО 22000-2019 «Системы менеджмента безопасности пищевой продукции. Требования к организациям, участвующим в цепи создания пищевой продукции».

Применен метод изучения и критического анализа научных источников, посвященных вопросу безопасности культивируемого мяса. Всего было изучено более 120 источников, из которых с учетом рекомендаций для проведения систематических обзоров PRISMA (preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses – наиболее важные пункты для систематических обзоров и метаанализов) [30] отобраны 30 релевантных.

## Результаты

Согласно ГОСТ Р 51705.1-2001 система HACCP разрабатывается с учетом нескольких принципов, включающих идентификацию потенциального риска или рисков (опасных факторов), которые сопряжены с производством пищевых продуктов, и выявление ККТ в производстве для устранения (минимизации) риска или возможности его появления [8]. В то же время согласно ГОСТ Р ИСО 22000-2019 опасные факторы должны рассматриваться настолько подробно, насколько это необходимо, чтобы обеспечивалась возможность проведения их оценки и выбора соответствующих мер по управлению.

Опасности, связанные с производством культивируемого мяса, могут быть обусловлены действием факторов различной природы: физической, химической и биологической. Так, для мяса *in vitro* характерны те же опасности, что и для остальных пищевых продуктов. К ним относятся контаминация готового продукта химическими веществами, которые относятся к непреднамеренно присутствующим (порядок выявления и идентификации которых изложен в МР 1.2.0228-20.1.2 «Порядок выявления и идентификации незаявленных и потенциально опасных непреднамеренно присутствующих химических веществ в пищевой продукции»), биологическими агентами (микроорганизмами, грибами и вирусами) из объектов окружающей среды (воздух, вода, контактирующие с продуктом поверхности) и рук занятых на производстве работников.

Вместе с тем культивированное мясо имеет набор специфичных для данного продукта опасностей физического, химического и биологического характера.

Так, потенциальные опасности физического характера связаны с нарушением технологии сбора готового продукта, его упаковки и хранения. Вследствие влияния прежде всего человеческого фактора в конечном продукте могут обнаруживаться физические объекты, опасные для потребителя с точки зрения травмоопасности, а также микропластик, накапливающийся в макроорганизме и оказывающий впоследствии токсическое действие.

Химический фактор в формировании потенциальных опасностей связан с вносимыми в питательную среду и мигрирующими в конечный продукт пищевыми добавками, ветеринарными препаратами, компонентами питательной среды (модуляторами клеточного роста, структурными компонентами питательной среды). Кроме того, в ходе формирования конечного продукта могут наблюдаться физико-химические трансформации компонентов пищевых продуктов в соединения, которые могут представлять опасность для организма. Целесообразно оценить риск здоровью населения, формируемый воздействием этих факторов, для установления дальнейших требований к безопасности культивируемого мяса. Ввиду того, что мясо *in vitro* является пищевым продуктом нового вида и пока не производится в промышленных масштабах, оценить опасность влияния физико-химической трансформации компонентов, не характерных для «традиционного» мяса (каркасная структура, остаточные компоненты питательной среды и др.), на здоровье потребителя затруднительно, и следует учитывать присутствие такого вида опасностей [3, 19].

Биологический фактор потенциальной опасности представляет собой микроорганизмы, грибки, вирусы, прионы и эндотоксины, которые могут содержаться в биопсийном материале и питательной среде. Основные потенциальные опасности связаны с ростом патогенных для человека микроорганизмов, сохранивших свою патогенность и вирулентность в ходе роста массы продукта (например, микроорганизмы рода *Mycoplasma* и *Ureaplasma*, вирусы и эндотоксины) [19].

Вместе с тем к биологическим опасностям могут быть отнесены клетки, полученные от генно-модифицированных организмов (в том числе от продуктивных животных), а также недифференцированные и даже опухолевые клетки в случае бесконтрольного роста массы мяса [20]. Кроме того, в качестве потенциальной опасности может выступать вероятность перекрестного заражения клеточных линий в случае несоблюдения принципов надлежащей лабораторной и гигиенической практики (GLP и GHP соответственно) [21], формирование аллергических реакций (например, связанных с добавлением каркаса для формирования мышечной массы – потенциального аллергена [3, 21]) и изменение биологической ценности белка пищевого продукта нового вида [19].

Каждый обозначенный вид опасности не является специфичным для того или иного блока производственного процесса культивируемого мяса. Так, потенциальные опасности физического характера характерны для блоков 3 и 4; химического характера – для блоков

2, 3 и 4; биологического характера – для всех 4 блоков производственного процесса культивированного мяса. В свою очередь, дисбаланс аминокислот рациона, который может сформироваться вследствие замены существенного объема потребления «традиционного» мяса в рационе населения (50% и более) на культивируемое и привести к развитию алиментарно-зависимых заболеваний [23] как потенциальный негативный эффект на здоровье потребителей характерен для блока 3.

По результатам анализа информации о производстве культивируемого мяса установлено, что технологический процесс имеет 10 ККТ, каждая из которых характеризуется действием факторов различной природы. Так, **блок 1** имеет 2 контрольные точки – выбор участка тела животного для проведения биопсии и сам процесс биопсии. В обеих ККТ оказывает действие биологический фактор.

**Блок 2** имеет 3 ККТ, связанные с обогащением питательной среды, посевом клеток, их ростом и дифференциацией. На этапе обогащения питательной среды ККТ связана с действием химического и аллергического факторов опасности. Посев клеток, а также рост и дифференцировка ткани характеризуются влиянием биологического фактора опасностей.

**Блок 3** характеризуется наличием 2 ККТ – формирование мышечного волокна и сбор конечного продукта. На этапе формирования мышечного волокна на куль-

тивируемое мясо оказывают влияние химические факторы опасности, а также биологическая ценность белка в готовом продукте. Сбор конечного продукта характеризуется действием физического и биологического факторов.

**Блок 4** представлен 4 ККТ: на этапе упаковки конечного продукта, его хранении и реализации потребителю. Упаковка конечного продукта может сопровождаться действием факторов физической и биологической природы, которые в определенной степени минимизируются. Хранение продукта связано с действием факторов биологической и химической природы. Вместе с тем при реализации культивированного мяса производителям следует учитывать возможное развитие аллергических реакций и предупреждать об этом при маркировке конечного упакованного продукта.

Информация о ККТ на производстве культивированного мяса представлена в таблице.

Таким образом, производство мяса *in vitro* характеризуется наличием ККТ, на которых возможно действие неблагоприятных факторов различной природы (физические, химические, биологические). Установлено, что количество критических контрольных точек ККТ одинаково на всех этапах производства (3 ККТ), кроме формирования конечного продукта (2 ККТ).

Ввиду того что система анализа опасностей и ККТ для культивируемого мяса не разработана, одним из

Сведения о критических контрольных точках и факторах опасности производства мяса *in vitro*

*Information about critical control points and hazard factors of in vitro meat production*

Этап производства культивируемого мяса <i>Stage of cultivated meat production</i>	Критическая контрольная точка (ККТ) <i>Critical control points (CCP)</i>	Фактор опасности, характерный для этой ККТ <i>Hazard factor specific for the CCP</i>	Меры по управлению рисками на каждой ККТ <i>Risk management measures for each CCP</i>
Подготовка сырья <i>Preparation of raw materials</i>	Выбор участка тела животного для проведения биопсии <i>Selection of area on animal's body for the biopsy</i>	Биологический фактор (контаминация собранного материала микроорганизмами) <i>Biological factor (contamination of collected material by microorganisms)</i>	Ветеринарный контроль животного, выбранного для биопсии <i>Veterinary control of the animal selected for biopsy</i>
	Биопсия ткани <i>Tissue biopsy</i>	Биологический фактор (контаминация собранного материала микроорганизмами) <i>Biological factor (contamination of collected material by microorganisms)</i>	Контроль асептики при проведении биопсии <i>Control of asepsis during biopsy</i>
Выращивание клеток в питательной среде <i>Growing of cells in nutritive medium</i>	Обогащение питательной среды <i>Enrichment of the culture medium</i>	Химический фактор (внесение питательных веществ, а также непреднамеренно присутствующих контаминантов) <i>Chemical factor (adding of nutrients, as well as unintended substances)</i>	Контроль качества (сертификация) компонентов, вносимых в питательную среду <i>Quality control (certification) of components added to the nutrient medium</i>
		Аллергический фактор (добавление каркаса – потенциального аллергена – для формирования мышечной массы) <i>Allergic factor (adding of scaffold – a potential allergic substance – for muscle formation)</i>	Использование гипоаллергенных материалов для формирования каркаса. Контроль диссоциации каркаса в процессе роста мышечной ткани <i>Use of hypoallergenic materials to form the frame. Control of scaffold dissociation during muscle tissue growth</i>
	Посев клеток <i>Cell seeding</i>	Биологический фактор (контаминация среды патогенными микроорганизмами, гибель стволовых клеток) <i>Biological factor (contamination of medium by pathogenic microorganisms, stem cell death)</i>	Контроль стерильности питательной среды и клеточной культуры <i>Control of sterility of nutrient medium and cell culture</i>

Этап производства культивируемого мяса <i>Stage of cultivated meat production</i>	Критическая контрольная точка (ККТ) <i>Critical control points (CCP)</i>	Фактор опасности, характерный для этой ККТ <i>Hazard factor specific for the CCP</i>	Меры по управлению рисками на каждой ККТ <i>Risk management measures for each CCP</i>
	Рост и дифференцировка ткани <i>Growth and differentiation of the tissue</i>	Биологический фактор (контаминация среды патогенными микроорганизмами, гибель клеток ткани) <i>Biological factor (contamination of medium by pathogenic microorganisms, tissue cell death)</i>	Контроль стерильности питательной среды и клеточной культуры <i>Control of sterility of nutrient medium and cell culture</i>
Формирование конечного продукта <i>Formation of final product</i>	Формирование мышечного волокна <i>Formation of muscle fiber</i>	Химический фактор (биологическая трансформация питательных и непреднамеренно присутствующих веществ в потенциально опасные для человека) <i>Chemical factor (biological transformation of nutrients, undeclared and unintended substances to potentially hazardous substances for humans)</i>	Оценка физико-химической трансформации вносимых веществ и оценка безопасности возникающих веществ в условиях <i>in vitro</i> или <i>in silico</i> <i>Assessment of the physicochemical transformation of introduced substances and assessment of the safety of emerging substances under in vitro or in silico conditions</i>
		Изменение биологической ценности (оценка аминокислотного состава сформированного мяса) <i>Change in biological value (assessment of the amino acid composition of formed meat)</i>	Контроль содержания незаменимых аминокислот в сформированном волокне <i>Control of the content of essential amino acids in the formed fiber</i>
	Сбор конечного продукта <i>Harvesting of the final product</i>	Физический фактор (попадание в готовый продукт физических объектов, способных травмировать потребителя) <i>Physical factor (contamination of final product by physical objects that can injure the consumer)</i>	Контроль качества конечного продукта <i>Quality control of the final product</i>
Подготовка мяса <i>in vitro</i> к реализации потребителю <i>Preparing of in vitro meat for sale to the consumer</i>	Упаковка конечного продукта <i>Packing of the final product</i>	Биологический фактор (контаминация культивируемого мяса патогенными микроорганизмами при его сборе из биореактора) <i>Biological factor (contamination of cultivated meat by pathogenic microorganisms during its collecting from bioreactor)</i>	Контроль стерильности биореактора и конечного продукта <i>Control of sterility of the bioreactor and the final product</i>
		Физический фактор (попадание в мясо физических травмирующих объектов) <i>Physical factor (contamination of meat by physical injuring objects)</i>	Контроль качества конечного продукта <i>Quality control of the final product</i>
	Хранение конечного продукта <i>Final product storage</i>	Биологический фактор (рост патогенных микроорганизмов в готовом продукте при нарушении условий хранения) <i>Biological factor (growth of pathogenic microorganisms in final product caused by violation of storage conditions)</i>	Контроль содержания патогенных микроорганизмов в упакованном продукте (выборочный отбор из партии) <i>Control of the content of pathogenic microorganisms in a packaged product (selective selection from a batch)</i>
Реализация конечного продукта <i>Sale of the final product</i>		Химический фактор (миграция контаминантов химической природы из упаковочного материала) <i>Chemical factor (migration of chemical contaminants from packing material)</i>	Контроль содержания загрязняющих веществ в упакованном продукте (выборочный отбор из партии). Оценка безопасности содержания загрязняющих веществ для здоровья потребителей <i>Monitoring the content of contaminants in a packaged product (sampling from a batch). Assessment of the safety of pollutant content for consumer health</i>
		Аллергический фактор (возможное развитие аллергических реакций у потребителя) <i>Allergic factor (possible development of allergic reactions in the consumer)</i>	Информирование о содержании аллергенов на упаковке конечного продукта <i>Information about allergen content on the packaging of the final product</i>

направлений обеспечения благополучия населения при употреблении данного вида продукта является учет ККТ. Характеристика факторов опасности, а также разработанные сведения о ККТ действия этих факторов изложены, на наш взгляд, подробно; представленная информация обеспечивает возможность проведения оценки потенциальной опасности (и дальнейшей оценки риска) и выбора мер по управлению ими, что соответствует требованиям ГОСТ Р ИСО 22000-2019.

## Обсуждение

Оценке потенциальных опасностей, формируемых при потреблении культивируемого мяса, посвящен ряд исследований. На основании результатов проведенного литературного обзора [23] установлено, что ККТ при производстве мяса *in vitro* аналогичны контрольным точкам при производстве пищевых продуктов из «традиционного» мяса (исходное сырье, прием сырья, производство, упаковка, хранение конечного продукта [24, 25]).

По результатам исследования L. Ketelings и соавт., необходима разработка системы HACCP для культивируемого мяса [26]. К похожему заключению пришли E. Kurt и соавт. [27]. Вместе с тем в обзоре J. Hadi и G. Brightwell сообщается, что культивируемое мясо стоит оценивать с точки зрения биологической безопасности, но не с точки зрения изменения биологической ценности и негативного действия химических факторов. Авторы заявляют, что система оценки безопасности данного пищевого продукта для массового потребителя нуждается в разработке [28].

В то же время L. Petetin сообщает о необходимости подведения законодательной базы Европейского союза и обеспечения системы надзора за качеством новых видов пищевых продуктов, включая культивируемое мясо. По заявлению автора, механизмы надзора должны учитывать уникальные характеристики этого пищевого

продукта, основанные на допуске продукта к реализации, обязательной маркировке, правоприменении и мониторинге производства и качества конечного продукта (включая генетическое разнообразие). Новое регулирование должно быть разработано для достижения 2 основных целей: эффективного управления рисками и недопущения подавления инноваций [29].

Вместе с тем для оценки влияния потенциальных опасностей следует оценить потенциальное число потребителей культивируемого мяса, готовых заменить на него «традиционное» мясо полностью или в большей части объемов потребления.

## Заключение

Таким образом, в ходе анализа данных литературы идентифицированы факторы опасности для здоровья потребителей мяса *in vitro*, которые встречаются на разных стадиях производства: физические, химические, биологические, аллергические, а также изменение биологической ценности белка культивируемого мяса. Каждый идентифицированный вид опасности не является специфичным для той или иной стадии производства мяса *in vitro* и может оказывать свое негативное действие на нескольких ККТ.

При организации контроля (мониторинга) безопасности пищевого продукта нового вида следует руководствоваться требованиями ТР ТС 021/2011, согласно которому при изготовлении пищевой продукции (в том числе нового вида) изготовитель должен разработать, внедрить и поддерживать процедуры, основанные на принципах HACCP. Применение принципов HACCP актуально в случае установления неприемлемого уровня риска для здоровья потребителей. Для оценки уровня риска следует провести оценку экспозиции (ключевой этап оценки риска) каждого вида факторов опасностей. Для этих целей следует установить потенциальную группу риска и определить сценарии потребления культивируемого мяса.

## Сведения об авторах

ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора (Пермь, Российская Федерация):

*Зайцева Нина Владимировна (Nina V. Zaitseva)* – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель

E-mail: znv@fcrisk.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2356-1145>

*Зеленкин Сергей Евгеньевич (Sergey E. Zelenkin)* – научный сотрудник отдела анализа риска здоровью

E-mail: zelenkin@fcrisk.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0259-5509>

*Шур Павел Залманович (Pavel Z. Shur)* – доктор медицинских наук, ученый секретарь

E-mail: shur@fcrisk.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5171-3105>

*Суворов Дмитрий Владимирович (Dmitrii V. Suvorov)* – научный сотрудник отдела анализа риска здоровью

E-mail: suvorov@fcrisk.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3594-2650>

## Литература

- Cultivated meat and seafood. 2022 State of the Industry Report. Good Food Institute, 2023. 96 p.
- Treich N. Cultured meat: promises and challenges // *Environ Resour. Econ. (Dordr)*. 2021. Vol. 79, N 1. P. 33–61. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10640-021-00551-3>
- Safety of Alternative Protein. Singapore food agency. URL: <https://www.sfa.gov.sg/food-information/risk-at-a-glance/safety-of-alternative-protein> (дата обращения: 15.08.2023)
- Food safety aspects of cell-based food. Rome: FAO/WHO. 2023. 146 p. ISBN 978-92-4-007094-3
- Chriki S., Hocquette J.-F. The myth of cultured meat: A review // *Front. Nutr.* 2020. Vol. 7. P. 7. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.00007>
- Tomiyama A.J., Kawecki N.S., Rosenfeld D.L., Jay J.A., Rajagopal D., Rowat A.C. Bridging the gap between the science of cultured meat and public perceptions // *Trends Food Sci. Technol.* 2020. Vol. 104. P. 144–152. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.07.019>
- Tuomisto H.L., de Mattos M.J. Environmental impacts of cultured meat production // *Environ. Sci. Technol.* 2011. Vol. 45, N 14. P. 6117–6123. DOI: <https://doi.org/10.1021/es200130u>
- Kumar P., Sharma N., Sharma S., Mehta N., Verma A.K., Chemmalar S. et al. In-vitro meat: a promising solution for sustainability of meat sector // *J. Anim. Sci. Technol.* 2021. Vol. 63, N 4. P. 693–724. DOI: <https://doi.org/10.5187/jast.2021.e85>
- Mengistie D. Lab-growing meat production from stem cell // *J. Nutr. Food Sci.* 2020. Vol. 3, N 1. Article No. 100015.
- Hanga M.P., Ali J., Moutsatsou P., de la Raga F.A., Hewitt C.J., Niennow A. et al. Bioprocess development for scalable production of cultivated meat. *Biotechnology and Bioengineering*, 2020. Vol. 117, N 10. P. 3029–3039. DOI: <https://doi.org/10.1002/bit.27469>
- Ong K.J., Johnston J., Datar I., Sewalt V., Holmes D., Shatkin J.A. Food safety considerations and research priorities for the cultured meat and seafood industry // *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 2021. Vol. 20, N 6. P. 5421–5448. DOI: <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12853>
- Ben-Arye T., Levenberg S. Tissue engineering for clean meat production // *Front. Sustain. Food Syst.* 2019. Vol. 3. P. 46. DOI: <https://doi.org/10.3389/fsufs.2019.00046>
- Li X., Zhang G., Zhao X., Zhou J., Du G., Chen J. A conceptual air-lift reactor design for large scale animal cell cultivation in the context of in vitro meat production // *Chemical Engineering Science*. 2020. Vol. 211. P. 115269. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ces.2019.115269>
- Zhang G., Zhao X., Li X., Du G., Zhou J., Chen J. Challenges and possibilities for bio-manufacturing cultured meat // *Trends Food Sci. Technol.* 2020. Vol. 97. P. 443–450. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.01.026>
- Bhat Z.F., Morton J.D., Mason S.L., Bekhit A.E.A., Bhat H.F. Technological, regulatory, and ethical aspects of In Vitro meat: A future slaughter-free harvest // *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2019. Vol. 18, N 4. P. 1192–1208. DOI: <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12473>
- Hazard identification: Identification of hazards in meat products manufactured from cultured animal cells / Ed. by Richard Smith-Uchotski and Priscilla Wanjiru. Food Standards Agency, 2023. 32 c. URL: [https://www.food.gov.uk/sites/default/files/media/document/Cultured%20meat%20hazard%20identification%20final\\_0.pdf](https://www.food.gov.uk/sites/default/files/media/document/Cultured%20meat%20hazard%20identification%20final_0.pdf)
- Fish K.D., Rubio N.R., Stout A.J., Yuen J.S.K., Kaplan D.L. Prospects and challenges for cell-cultured fat as a novel food ingredient // *Trends Food Sci. Technol.* 2020. Vol. 98. P. 53–67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.02.005>
- Balasubramanian B., Liu W., Pushparaj K., Park S. The epic of in vitro meat production – a fiction into reality // *Foods*. 2021. Vol. 10, N 6. P. 1395. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods10061395>
- Ververis E., Ackerl R., Azzollini D., Colombo P.A., de Sesmaisons A., Dumas C. et al. Novel foods in the European Union: Scientific requirements and challenges of the risk assessment process by the European Food Safety Authority // *Food Res. Int.* 2020. Vol. 137. P. 109515. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109515>
- Woll S., Boehm I. In-vitro meat: A solution for problems of meat production and meat consumption? // *Ernährungs Umschau*. 2018. Vol. 65, N 1. P. 12–21. DOI: <https://doi.org/10.4455/eu.2018.003>
- Fernandes A.M., de Souza Teixeira O., Palma Revillion J.P., de Souza A.R.L. Conceptual evolution and scientific approaches about synthetic meat // *J. Food Sci. Technol.* 2020. Vol. 57, N 6. P. 1991–1999. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13197-019-04155-0>
- Wollschlaeger J.O., Maatz R., Albrecht F.B., Klatt A., Heine S., Blaesser A. et al. Scaffolds for Cultured meat on the basis of polysaccharide hydrogels enriched with plant-based proteins // *Gels*. 2022. Vol. 8. P. 94. DOI: <https://doi.org/10.3390/gels8020094>
- Pasini E., Corsetti G., Aquilani R., Romano C., Picca A., Calvani R. et al. Protein-amino acid metabolism disarrangements: The hidden enemy of chronic age-related conditions // *Nutrients*. 2018. Vol. 10, N 4. P. 391. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu10040391>
- Шур П.З., Суворов Д.В., Зеленкин С.Е., Лир Д.Н. Идентификация потенциальной опасности потребления новых видов пищевых продуктов для здоровья населения (систематический обзор) // *Гигиена и санитария*. 2023. Т. 102, № 5. С. 495–501. DOI: <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-5-495-501>
- Сомова Ю.В., Авдюшина И.В., Колдин И.В. Процессы управления качеством мясной продукции // *Качество продукции, технологический и образования: Материалы XVI Международной научно-практической конференции, Магнитогорск, 30 апреля 2021 года. Магнитогорск: Магнитогорский государственный технический университет им. Г.И. Носова, 2021. С. 25–31. DOI: <https://elibrary.ru/item.asp?id=47446494>*
- Ketelings L., Kremers S. de Boer A. The barriers and drivers of a safe meat introduction of cultured meat: A qualitative study // *Food Control*. 2021. Vol. 130. P. 108299. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2021.108299>
- Kurt E., Klont E., Ergun O., Klont R. White paper cell cultured meat // *Austin Food Sci.* 2021. Vol. 6, N 1. P. 1041.
- Hadi J., Brightwell G. Safety of alternative proteins: Technological, environmental and regulatory aspects of cultured meat, plant-based meat, insect protein and single-cell protein // *Foods*. 2021. Vol. 10. P. 1226. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods10061226>
- Petetin L. Frankenburgers, risks and approval // *European Journal of Risk Regulation*. 2014. Vol. 5, N 2. P. 168 – 186. DOI: <https://doi.org/10.1017/S1867299X00003585>
- Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews // *BMJ*. 2021. Vol. 372. P. n71. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

## References

- Cultivated meat and seafood. 2022 State of the Industry Report. Good Food Institute, 2023. 96 p.
- Treich N. Cultured meat: Promises and challenges. *Environ Resour Econ (Dordr)*. 2021; 79 (1): 33–61. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10640-021-00551-3>
- Safety of alternative protein. Singapore food agency. Available at: <https://www.sfa.gov.sg/food-information/risk-at-a-glance/safety-of-alternative-protein> (date of access 15 August 2023).
- Food safety aspects of cell-based food. Rome: FAO/WHO. 2023. 146 p. ISBN 978-92-4-007094-3
- Chriki S., Hocquette J.F. The myth of cultured meat: A review. *Front Nutr.* 2020; 7: 7. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.00007>
- Tomiyama A.J., Kawecki N.S., Rosenfeld D.L., Jay J.A., Rajagopal D., Rowat A.C. Bridging the gap between the science of cultured meat and public perceptions. *Trends Food Sci. Technol.* 2020; 104: 144–52. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.07.019>
- Tuomisto H.L., de Mattos M.J. Environmental impacts of cultured meat production. *Environ Sci Technol.* 2011; 45 (14): 6117–23. DOI: <https://doi.org/10.1021/es200130u>
- Kumar P., Sharma N., Sharma S., Mehta N., Verma A.K., Chemmalar S., et al. In-vitro meat: a promising solution for sustainability of meat sector. *J Anim Sci Technol.* 2021; 63 (4): 693–724. DOI: <https://doi.org/10.5187/jast.2021.e85>
- Mengistie D. Lab-growing meat production from stem cell. *J Nutr Food Sci.* 2020; 3 (1): 1–7.
- Hanga M.P., Ali J., Moutsatsou P., de la Raga F.A., Hewitt C.J., Niennow A., Wall I. Bioprocess development for scalable production of cultivated meat. *Biotechnology and Bioengineering*. 2020; 117 (10): 3029–39. DOI: <https://doi.org/10.1002/bit.27469>
- Ong K.J., Johnston J., Datar I., Sewalt V., Holmes D., Shatkin J.A. Food safety considerations and research priorities for the cultured meat and seafood industry. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2021; 20 (6): 5421–48. DOI: <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12853>
- Ben-Arye T., Levenberg S. Tissue engineering for clean meat production. *Front Sustain Food Syst.* 2019; 3: 46. DOI: <https://doi.org/10.3389/fsufs.2019.00046>
- Li X., Zhang G., Zhao X., Zhou J., Du G., Chen J. A Conceptual air-lift reactor design for large scale animal cell cultivation in the context of in

- vitro meat production. *Chemical Engineering Science*. 2020; 211. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ces.2019.115269>
14. Zhang G., Zhao X., Li X., Du G., Zhou J., Chen J. Challenges and possibilities for bio-manufacturing cultured meat. *Trends Food Sci Technol*. 2020; 97: 443–50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.01.026>
  15. Bhat Z.F., Morton J.D., Mason S.L., Bekhit A.E.D.A., Bhat H.F. Technological, regulatory, and ethical aspects of in vitro meat: A future slaughter-free harvest. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2019; 18 (4): 1192–208. DOI: <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12473>
  16. Hazard identification: Identification of hazards in meat products manufactured from cultured animal cells / Ed. by Richard Smith-Uchotski and Priscilla Wanjiru. Food Standards Agency, 2023. 32 c. Available at: [https://www.food.gov.uk/sites/default/files/media/document/Cultured%20meat%20hazard%20identification%20final\\_0.pdf](https://www.food.gov.uk/sites/default/files/media/document/Cultured%20meat%20hazard%20identification%20final_0.pdf)
  17. Fish K.D., Rubio N.R., Stout A.J., Yuen J.S.K., Kaplan D.L. Prospects and challenges for cell-cultured fat as a novel food ingredient. *Trends Food Sci. Technol*. 2020; 98: 53–67. DOI: [dx.doi.org/10.1016/j.tifs.2020.02.005](https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.02.005)
  18. Balasubramanian B., Liu W., Pushparaj K., Park S. The epic of in vitro meat production – a fiction into reality. *Foods*. 2021; 10 (6): 1395. DOI: [dx.doi.org/10.3390/foods10061395](https://doi.org/10.3390/foods10061395)
  19. Ververis E., Ackerl R., Azzollini D., Colombo P.A., de Sesmaisons A., Dumas C., et al. Novel foods in the European Union: Scientific requirements and challenges of the risk assessment process by the European Food Safety Authority. *Food Res Int*. 2020; 137: 109515. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109515>
  20. Woll S., Boehm I. In-vitro meat: A solution for problems of meat production and meat consumption? *Ernährungs Umschau*. 2018; 65 (1): 12–21. DOI: <https://doi.org/10.4455/eu.2018.003>
  21. Fernandes A.M., de Souza Teixeira O., Palma Revillion J.P., de Souza A.R.L. Conceptual evolution and scientific approaches about synthetic meat. *J Food Sci Technol*. 2020; 57 (6): 1991–9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13197-019-04155-0>
  22. Wollschlaeger J.O., Maatz R., Albrecht F.B., Klatt A., Heine S., Blaeser A., et al. Scaffolds for cultured meat on the basis of polysaccharide hydrogels enriched with plant-based proteins. *Gels*. 2022; 8: 94. DOI: <https://doi.org/10.3390/gels8020094>
  23. Pasini E., Corsetti G., Aquilani R., Romano C., Picca A., Calvani R., et al. Protein-amino acid metabolism disarrangements: The hidden enemy of chronic age-related conditions. *Nutrients*. 2018; 10 (4): 391. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu10040391>
  24. Shur P.Z., Suvorov D.V., Zelenkin S.E., Lir D.N. Identification of potential hazard of consumption of novel products to public health (systematic review). *Gigiena i sanitariya [Hygiene and Sanitation]*. 2023; 102 (5): 495–501. DOI: <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-5-495-501> (in Russian)
  25. Somova Yu.V., Avdyushina I.V., Koldin I.V. Quality management processes for meat products // Quality of products, technologies and education: Materials of the XVI International Scientific and Practical Conference, Magnitogorsk State Technical University named after G.I. Nosov, 30 April 2021. Magnitogorsk, 2021: 25–31. (in Russian)
  26. Ketelings L., Kremers S., de Boer A. The barriers and drivers of a safe market introduction of cultured meat: A qualitative study. *Food Control*. 2021; 130: 108299. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2021.108299>
  27. Kurt E., Klont E., Ergun O., Klont R. White paper cell cultured meat. *Austin Food Sci*. 2021; 6 (1): 1041.
  28. Hadi J., Brightwell G. Safety of alternative proteins: Technological, environmental and regulatory aspects of cultured meat, plant-based meat, insect protein and single-cell protein. *Foods*. 2021; 10: 1226. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods10061226>
  29. Petetin L. Frankenburgers, risks and approval. *European Journal of Risk Regulation*. 2014; 5 (2): 168–86. DOI: <https://doi.org/10.1017/S1867299X00003585>
  30. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D., et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021; 372: n71. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

**Для корреспонденции**

Федотова Марина Михайловна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России  
 Адрес: 634050, Российская Федерация, г. Томск, Московский тракт, д. 2  
 Телефон: (3822) 51-49-67  
 E-mail: fedotova.letter@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0001-7655-7911>

Федотова М.М., Наумов З.А., Прокопьева В.Д., Кутас У.В., Софронова М.С., Козырицкая Д.В., Камалтынова Е.М., Федорова О.С.

## Медико-социальная оценка качества жизни семьи с ребенком, страдающим пищевой аллергией

Medical and social assessment of the quality of life of a family with a child suffering from food allergy

Fedotova M.M., Naumov Z.A., Prokopyeva V.D., Kutas U.V., Sofronova M.S., Kozyritskaya D.V., Kamaltynova E.M., Fedorova O.S.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Российская Федерация

Siberian State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 634050, Tomsk, Russian Federation

*Пищевая аллергия (ПА) является не только медицинской, но и социальной проблемой, что связано с влиянием заболевания на образ жизни всей семьи пациента.*

*Цель исследования – оценить качество жизни членов семьи детей, страдающих ПА.*

*Материал и методы.* Проведено одномоментное исследование, для которого сформирована группа из 75 детей (медиана возраста 4,9 года [1,3; 7,1]) с подтвержденным диагнозом ПА. Одному из законных представителей ребенка предлагалось заполнить русскоязычную версию специализированного опросника по оценке качества жизни членов семей детей, страдающих ПА – «The Food hypersensitivity famiLy ImPact, FLIP».

*Результаты.* Наиболее выраженные изменения качества жизни связаны с организацией питания, в то время как повседневная активность и эмоциональная сфера затронуты в меньшей степени. Возраст пациента, вид аллер-

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансировании Российского научного фонда (проект № 22-25-00741). <https://rscf.ru/project/22-25-00741/>

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов.

**Вклад авторов.** Концепция и дизайн исследования – Федотова М.М.; сбор данных – Федотова М.М., Наумов З.А., Кутас У.В., Прокопьева В.Д., Козырицкая Д.В., Камалтынова Е.М.; статистическая обработка данных – Федотова М.М., Наумов З.А.; написание текста – Федотова М.М., Наумов З.А., Софронова М.С.; редактирование – Камалтынова Е.М., Федорова О.С.; утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все авторы.

**Для цитирования:** Федотова М.М., Наумов З.А., Прокопьева В.Д., Кутас У.В., Софронова М.С., Козырицкая Д.В., Камалтынова Е.М., Федорова О.С. Медико-социальная оценка качества жизни семьи с ребенком, страдающим пищевой аллергией // Вопросы питания. 2023. Т. 92, № 6. С. 54–63. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-6-54-63>

**Статья поступила в редакцию** 28.07.2023. **Принята в печать** 30.10.2023.

**Funding.** The research was carried out with funding from the Russian Science Foundation (project No. 22-25-00741). <https://rscf.ru/project/22-25-00741/>

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

**Contribution.** Concept and design of the study – Fedotova M.M.; data collection – Fedotova M.M., Naumov Z.A., Kutas U.V., Prokopyeva V.D., Kozyritskaya D.V., Kamaltynova E.M.; statistical data processing – Fedotova M.M., Naumov Z.A.; writing the text – Fedotova M.M., Naumov Z.A., Sofronova M.S.; editing – Kamaltynova E.M., Fedorova O.S.; approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

**For citation:** Fedotova M.M., Naumov Z.A., Prokopyeva V.D., Kutas U.V., Sofronova M.S., Kozyritskaya D.V., Kamaltynova E.M., Fedorova O.S. Medical and social assessment of the quality of life of a family with a child suffering from food allergy. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2023; 92 (6): 54–63. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-6-54-63> (in Russian)

**Received** 28.07.2023. **Accepted** 30.10.2023.

гена и характер клинических проявлений не вносят статистически значимого вклада в изменение показателей качества жизни. Статистически более значимое влияние заболевания на повседневную жизнь и сферу эмоций отмечено при поливалентной ПА у ребенка. Несоблюдение диеты сопряжено с меньшим влиянием заболевания на качество жизни. При анализе ответов отмечено, что 56% респондентов испытывают беспокойство по поводу пищевой ценности рациона ребенка с ПА, 49,3% анкетированных указали, что им приходится уделять много времени выбору продуктов (хождение по магазинам, чтение информации на упаковках). В то же время 73,3% опрошенных отметили, что наличие ПА у ребенка не влияет на рацион питания других членов семьи; 33,3% родителей указали, что испытывали негативные эмоции из-за ПА у ребенка и 38,7% беспокоились о том, что симптомы ПА могут сохраняться и во взрослом возрасте. Также 30,7% респондентов испытывают страх того, что ребенок может употребить аллергенные продукты.

**Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о важности оценки качества жизни для понимания социальных аспектов ПА. Для повышения качества жизни пациентов с ПА необходим комплекс информационно-образовательных мероприятий для пациентов с ПА и их родителей. Кроме того, необходима разработка вопросников, адаптированных для самостоятельного заполнения детьми более старшего возраста, для дальнейшего изучения качества жизни с позиции самих пациентов.

**Ключевые слова:** качество жизни; пищевая аллергия; дети; семья

*Food allergy (FA) is a health problem that adversely affect the quality of life of children and their family members.*

*The purpose of the study was to assess the quality of life in families with children affected FA.*

**Material and methods.** *A cross-sectional study was conducted in a group of 75 children with a confirmed FA (at the age of Me 4.9 years [1.3; 7.1]). One of the caregivers of the child was asked to complete the Russian version of a specialized questionnaire «The Food hypersensitivity family Impact, FLIP» for assessing the life quality of families with children affected FA.*

**Results.** *Diet organization is the main concern affecting quality of life, while the daily life of the family and the emotional sphere are less impacted. Age, type of food allergens and clinical manifestations do not significantly contribute the life quality indicators. Hypersensitivity to several food is statistically associated with changes in everyday life and emotions. Non-compliance with the diet is associated with a lower impact of FA on quality of life. 56% of respondents worried about the nutritional value of child's diet and 49.3% of caregivers reported that a child's FA significantly impacted grocery shopping behaviors (reading labels, etc.). At the same time, 73.3% noted that child's FA does not affect the diet of other family members. Also, 33.3% of the parents experienced anxiety due to child's FA and 38.7% are worried that FA might stay persistent. 30.7% of respondents are afraid of accidental consuming of allergenic products.*

**Conclusion.** *The acquired results indicate the importance of quality of life assessment for understanding the social aspects of FA. Strategies to improve the quality of life include the development of informational and educational programs both for parents and patients. In order to estimate impact of FA to life quality from the patient's perspective further development of questionnaires adapted for children and adolescents is necessary.*

**Keywords:** *quality of life; food allergy; children, family*

Пищевая аллергия (ПА) представляет собой актуальную проблему педиатрической практики [1–4]. Распространенность ПА среди детей раннего возраста составляет 6–8%, в подростковом возрасте – 2–4%, а у взрослых – 2% [1, 5]. Среди детей, страдающих атопическим дерматитом, частота ПА превышает 30% [1, 5]. Важно отметить, что лечение ПА сопряжено с трудностями не только медицинского, но и социального характера, это связано с влиянием заболевания на образ жизни ребенка и членов его семьи [6, 7].

Хроническое течение ПА, сопровождающееся периодическими обострениями и ухудшением состояния

ребенка, является одной из основных причин беспокойства и эмоционального дискомфорта как для пациента, так и для родителей/опекунов [6, 8]. Другая серьезная проблема, с которой сталкивается семья пациента, страдающего ПА, – организация питания. Так, пристального внимания требует соблюдение элиминационной диеты: родители сталкиваются с трудностью выбора продуктов для растущего организма в условиях вынужденных ограничений [1, 2, 9, 10]. Чтобы избежать употребления нежелательных продуктов, требуется непрерывный контроль и участие родителей, что часто приводит к усилению тревожности и беспокойства [6].

Организация питания ребенка вне дома, например в дошкольном учреждении, также имеет ряд сложностей и становится причиной конфликтов и тревоги. Многих родителей не покидает страх, связанный с риском развития у ребенка тяжелых жизнеугрожающих реакций при случайном употреблении аллергенов, особенно вне дома [5, 11, 12]. Лечение и профилактика обострений ПА требуют существенных финансовых затрат. Кроме того, организация полноценного питания ребенка в условиях элиминационной диеты также может быть сопряжена с дополнительными расходами [6, 7, 13].

В целом совокупность факторов, связанных с лечением ПА, таких как покупка специализированных пищевых продуктов, контроль диеты, ограничение социальных контактов, пропуски на работе и прогулы в школе, могут привести к развитию негативных эмоций. Таким образом, наличие ПА оказывает значительное влияние на качество жизни как самого ребенка, так и членов его семьи. Вызовы современной медицины диктуют необходимость комплексного изучения бремени хронических заболеваний, включая различные психосоциальные, социальные и адаптационные составляющие. Основным инструментом для изучения качества жизни являются стандартизированные опросники, составленные с помощью психометрических методов.

В отечественных исследованиях, изучающих социальные аспекты ПА, использованы опросники для оценки качества жизни детей (Pediatric Quality of Life – PedsQL 4.0) или для пациентов с дерматологическими заболеваниями (Children’s Dermatology Life Quality Index – CDLQI), что связано главным образом с отсутствием специализированных инструментов для пациентов с данной патологией [10, 14–16]. В настоящее время доступным валидированным инструментом для оценки качества жизни семьи ребенка с ПА является русскоязычная версия специализированного вопросника «The Food hypersensitivity famiLy ImPact» (FLIP) [17, 18].

**Цель** исследования – оценить качество жизни членов семьи детей, страдающих ПА.

## Материал и методы

Проведено одномоментное исследование качества жизни членов семей с детьми, страдающими ПА. Для проведения исследования сформирована группа из 75 детей с диагностированной ПА.

**Критерии включения** детей в соответствии с рекомендациями ЕААСI «Рекомендации по пищевой аллергии и анафилаксии»:

- наличие кожных симптомов, оральной аллергической реакции, эпизодов крапивницы/ангиоотека, риноконъюнктивита/астмы, гастроинтестинальных симптомов или эпизодов анафилаксии в анамнезе, связанных с употреблением пищевых продуктов;
- уровень специфического IgE к пищевым аллергенам >0,35 МЕ/мл;

- возраст ребенка от 6 мес до 7 лет (в соответствии с требованиями специализированного вопросника).

Одному из законных представителей ребенка (родителю или опекуну) было предложено заполнить русскоязычную версию специализированного опросника по оценке качества жизни членов семей детей, страдающих ПА, – FLIP [17, 18]. Данный вопросник рассчитан на семьи с детьми в возрасте от 6 мес до 7 лет, состоит из 18 вопросов, которые разделены на 3 группы в зависимости от затрагиваемых сфер жизни (табл. 1):

- питание (вопросы 4, 12, 13);
- эмоции и здоровье (вопросы 6, 7, 9–11, 15, 16);
- повседневная жизнь (вопросы 1, 2, 3, 5, 8, 14, 17, 18).

Ответы в анкете представлены в виде градации вариантов (шкала Ликерта), где для каждого варианта ответа предусмотрено соответствующее количество баллов (см. табл. 1). Для анализа полученных результатов рассчитывали среднее арифметическое значение полученных баллов для всего вопросника и для отдельных разделов. Набранная сумма 7 баллов соответствовала максимальному влиянию заболевания на качество жизни семьи пациента, 0 баллов – отсутствию негативного влияния.

Поскольку настоящее исследование проведено с использованием уже существующего инструмента, доступного для применения в широкой клинической практике (данные об адаптации и валидации специализированного вопросника опубликованы ранее), проведение этической экспертизы в отношении исследования не требовалось. Вопросник по оценке качества жизни заполнялся однократно, анонимно, добровольно: подтверждением добровольного согласия респондентов являлось заполнение форм вопросника.

Полученные данные обрабатывали с применением пакета программ Statistica 13.3. Количественные данные описаны с помощью абсолютных, относительных (проценты) величин. Количественные данные тестировались на нормальность при помощи критерия Смирнова–Колмогорова. Поскольку изучаемые количественные показатели имеют распределение, отличное от нормального, данные представлены с использованием медианы (*Me*) и квартилей 25 и 75% [Q25; Q75]. Для определения корреляции между выборками использовали критерий Спирмена, для сравнения количественных показателей применялся *U*-критерий Манна–Уитни. Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Силу корреляции считали слабой при  $r < 0,299$ , средней при  $r = 0,3–0,699$ , сильной при  $r = 0,7–1,0$ .

## Результаты

Для участия в исследовании был привлечен один из родителей/опекунов 75 детей с подтвержденным диагнозом ПА. Все респонденты – лица женского пола, средний возраст 31 [22; 35] год, большинство – мамы детей, в 2 случаях анкеты были заполнены бабушками-опекунами. Характеристика пациентов представлена

**Таблица 1.** Вопросник для оценки качества жизни членов семьи ребенка с пищевой аллергией – Food hypersensitivity famiLy ImPact, FLIP [17, 18]**Table 1.** Questionnaire for quality of life assessment for families with child affected food allergy – The Food hypersensitivity famiLy ImPact, FLIP [17, 18]

Вопросы и варианты ответов
1. Если бы вы и ваша семья планировали выходной или отпуск, насколько выбор был бы ограничен пищевой аллергией вашего ребенка?
2. Если бы вы и ваша семья планировали пойти в ресторан, насколько выбор блюд был бы ограничен пищевой аллергией вашего ребенка?
3. Ограничивает ли вы посещение общественных мероприятий, где включено питание, в связи с пищевой аллергией вашего ребенка?
<b>Варианты ответов</b> (вопросы 1–3): «Резко ограничен» (7 баллов), «Очень ограничен» (6 баллов), «Умеренно ограничен» (5 баллов), «Несколько ограничен» (4 балла), «Кое в чем ограничен» (3 балла), «Практически не ограничен» (2 балла), «Не ограничен» (1 балл), «Не имеет значения» (0 баллов).
4. Как часто вы сталкивались с трудностями при попытке объяснить членам вашей семьи, что ребенку и/или вам (если вы кормите грудью) нельзя некоторые продукты?
5. В течение последнего месяца как часто вам приходилось уделять много времени для выбора продуктов (хождение по магазинам, чтение этикеток), а также для приготовления еды?
6. Как часто в прошлом месяце вы были обеспокоены тем, что ваш ребенок будет иметь реакцию на пищевые продукты?
7. Как часто в течение последнего месяца вы задумывались о том, что пищевая аллергия вашего ребенка может не пройти с возрастом?
8. Как часто в течение последнего месяца вы были обеспокоены пищевой аллергией вашего ребенка, когда оставляли его на попечении других людей (детский сад, няня)?
9. Как часто в течение последнего месяца вы сталкивались с ситуацией, когда вам трудно объяснить людям (не членам вашей семьи) то, что вашему ребенку необходимо исключить определенные продукты питания?
10. Как часто в течение последнего месяца вы чувствовали себя расстроенной(-ым) из-за пищевой аллергии вашего ребенка?
11. В течение последнего месяца как часто вы беспокоились по поводу того, что ваш ребенок может не получить «нормальное» воспитание из-за пищевой аллергии?
12. Как часто в течение последнего месяца вам удавалось разнообразить свой рацион (для кормящих матерей) или рацион вашего ребенка?
13. В течение последнего месяца как часто вы волновались по поводу питательной ценности рациона вашего ребенка?
14. В течение последнего месяца как часто вы испытывали беспокойство по поводу роста цен на питание для вашего ребенка?
15. В течение последнего месяца как часто вас тревожили замечания других людей по поводу пищевой аллергии вашего ребенка?
16. Как часто в течение последнего месяца вы чувствовали, что ваш ребенок счастлив и/или доволен?
17. Как часто приходится ограничивать рацион остальных членов семьи из-за пищевой аллергии вашего ребенка?
18. Как часто в течение последнего месяца вы испытывали страх, что ваш ребенок (или вы, если кормите грудью) съест (съедите) аллергенные продукты?
<b>Варианты ответов</b> (вопросы 4–18): «Постоянно» (7 баллов), «Практически всегда» (6 баллов), «Часто» (5 баллов), «Иногда» (4 балла), «Редко» (3 балла), «Практически никогда» (2 балла), «Никогда» (1 балл), «Не придавал(-а) значения» (0 баллов).

в табл. 2. Количество мальчиков и девочек было сопоставимым. Основными аллергенами в структуре пищевой сенсibilизации были молоко, яйцо, орехи, морепродукты и арахис. Основными проявлениями аллергии были кожные симптомы – как изолированные, так и в сочетании с поражением желудочно-кишечного тракта, оральным аллергическим синдромом и др. (см. табл. 2).

Результаты анкетирования представлены в виде итогового среднего значения в баллах для 3 разделов вопросника, посвященных разным сферам жизни (табл. 3). Разброс показателей показывает, насколько выраженное влияние может оказывать ПА на жизненный уклад семьи. Согласно полученным данным, наибольшее влияние на качество жизни отмечено в сфере организации питания.

При анализе ответов на вопросы отмечено, что 53,3% родителей «часто», «постоянно» или «практически всегда» сталкиваются с трудностями при попытке объяснить членам семьи, что ребенку и/или кормящей маме нельзя употреблять некоторые продукты. Также 42,7% опрошенных отметили, что внести разнообразие в рацион ребенка или кормящей матери удается «редко» или «иногда». До 56,0% респондентов указывали,

что «постоянно», «часто» или «практически всегда» в течение последнего месяца волновались по поводу пищевой ценности рациона ребенка.

Согласно проведенному анкетированию, повседневная жизнь семьи ребенка с ПА затронута в меньшей степени, хотя разброс показателей говорит о том, что в отдельных случаях влияние данного заболевания на качество жизни может быть очень значительным. 49,3% респондентов отметили, что им приходится «постоянно», «часто» или «практически всегда» уделять много времени для выбора продуктов (хождение по магазинам, чтение этикеток). Наличие ПА умеренно ограничивает планирование отпуска или выходного дня у 40,0% опрошенных родителей. При посещении пунктов общественного питания (кафе, ресторанов) выбор блюд также умеренно ограничен у 33,3% семей. В то же время, по мнению 73,3% респондентов, ПА у ребенка не оказывает значительного влияния на рацион питания других членов семьи.

Важно отметить также, что значительная часть участников анкетирования не ограничивают (26,7%) или практически не ограничивают (21,3%) посещение общественных мероприятий, где включено питание, в связи с ПА у ребенка. Также большинство респондентов не

Таблица 2. Характеристика пациентов с пищевой аллергией

Table 2. Characteristics of patients with food allergy

Показатель / Parameter		Значение / The level
Количество пациентов, n / Number of patients, n		75
Возраст, годы (Me [Q25; Q75]) / Age, years (Me [Q25; Q75])		4,9 [1,3; 7,1]
Пол, n (%) Gender, n (%)	Мальчики / Boys	35 (46,7)
	Девочки / Girls	40 (53,3)
Тип аллергии, n (%) Allergy, n (%)	Моновалентная аллергия / Monovalent allergy	36 (48,0)
	Поливалентная аллергия / Polyvalent allergy	39 (52,0)
Пищевые аллергены, n (%) Food allergy, n (%)	Молоко / Milk	35 (46,7)
	Пшеница / Wheat	8 (10,7)
	Яйцо куриное / Hen's egg	27 (36,0)
	Соя / Soy	9 (12,0)
	Орехи / Nuts	23 (30,7)
	Арахис / Peanut	21 (28,0)
	Рыба / Fish	15 (20,0)
	Морепродукты / Seafood	16 (21,3)
Аллергические проявления, n (%) Reported symptoms, n (%)	Другое (морковь, яблоко и др.) / Others (carrot, apple etc.)	35 (46,6)
	Кожные проявления / Skin symptoms	66 (88,0)
	Гастроинтестинальные симптомы / Gastrointestinal symptoms	25 (33,3)
	Оральный аллергический синдром / Oral allergy syndrome	9 (12,0)
	Респираторные симптомы / Respiratory symptoms	30 (40,0)
	Анафилактические реакции (шок, ангионевротический отек) / Anaphylaxis (shock, angioedema)	10 (13,3)

проявляют беспокойства, когда оставляют ребенка на попечении других лиц, например в детском саду или с няней (37,7% – «никогда» и 28,0% – «редко или иногда»). Однако 30,7% респондентов «постоянно», «часто» или «практически всегда» испытывают страх от того, что ребенок может съесть аллергенные продукты.

Показатели качества жизни в разделе «Эмоции и здоровье» были наименее высокими. Так, большинство (60,0%) респондентов никогда или почти никогда не тревожили замечания других людей по поводу ПА у ребенка. Однако 33,3% опрошенных родителей указали, что чувствовали себя расстроенной(-ым) из-за ПА у ребенка и 38,7% беспокоились о том, что ПА может не пройти с возрастом. Также 42,7% респондентов испытывали тревогу в связи с возможным развитием аллергических реакций на пищевые продукты.

Анализ ряда других факторов, которые могут вносить вклад в изменение качества жизни при ПА, показал, что при поливалентной ПА у ребенка отмечается более значимое влияние заболевания на качество жизни семьи в повседневной активности и сфере эмоций (см. табл. 3). Характер клинических проявлений не связан с изменением качества жизни: показатели у пациентов с изолированными кожными реакциями были сопоставимы с таковыми у пациентов с сочетанными проявлениями. Отмечено также изменение показателей при наличии респираторных и анафилактических реакций в анамнезе, однако различия не достигают уровня статистической значимости. Корреляционный анализ показал, что несоблюдение диеты ассоциировано с меньшим влиянием ПА на качество жизни ( $r=0,58$ ,  $p=0,01$ ). Ассоциации индикаторов с такими социально-демографическими

факторами, как возраст ребенка ( $r=0,13$ ,  $p=0,24$ ), возраст респондента ( $r=0,1$ ,  $p=0,63$ ), количество детей в семье ( $r=0,05$ ,  $p=0,87$ ) не отмечено.

Влияние вида аллергена на жизненный уклад достаточно сложно оценить, поскольку в большинстве случаев имеется сочетанная сенсibilизация к нескольким продуктам. Тем не менее наиболее значимые изменения показателей в отношении организации питания отмечены при аллергии на молоко, пшеницу, арахис и рыбу (см. табл. 3). Помимо этого, значительные изменения в повседневной жизни и в сфере эмоций наблюдались при аллергии на пшеницу, несмотря на то что данный аллерген не самый распространенный в структуре сенсibilизации.

## Обсуждение

Проведенное исследование позволило установить несколько важных социальных аспектов ПА. В первую очередь отмечено, что наиболее значимые изменения качества жизни семьи ребенка с ПА связаны с организацией питания. Наибольшее беспокойство вызвано снижением пищевой ценности и ограничениями состава рациона кормящей матери и ребенка. В аналогичном отечественном исследовании у детей с атопическим дерматитом показано значительное снижение качества жизни, а также расстройства пищевого поведения в связи с необходимостью элиминационной диеты [10].

Решением данной проблемы является составление рекомендаций по питанию с указанием продуктов, разрешенных к применению, а не только строго запрете

Таблица 3. Показатели качества жизни в зависимости от различных факторов (Me [Q25; Q75])

Table 3. Quality of life indicators depending on various factors (Me [Q25; Q75])

Фактор / Factor	n	Показатель качества жизни, баллы / Life quality parameters, scores			
		раздел «Питание» nutrition	раздел «Повседневная жизнь» everyday life	раздел «Эмоции и здоровье» emotion and health	
<b>Итоговые результаты анкетирования / Total scores</b>		4,3 [3,6; 5,0]	3,7 [2,4; 4,9]	3,6 [2,6; 4,6]	
Возраст, годы Age, years	<1,5	22	4,2 [3,6; 5,0]	3,7 [2,6; 4,9]	3,3 [2,6; 5,1]
	1,5–3	5	4,0 [3,3; 4,3]	2,4 [2,1; 4,2]	2,4 [2,3; 3,1]
	3–7	48	4,3 [3,8; 5,2]	3,8 [2,6; 4,9]	3,7 [2,8; 4,5]
Соблюдение диеты Elimination diet	Да, строго / Yes, strictly	18	4,7 [3,7; 5,3]	<b>5,5 [4,2; 5,7] *</b>	<b>4,4 [3,8; 5,3] *</b>
	Да, не строго / Yes, not strictly	38	4,3 [3,6; 5,0]	3,9 [3,0; 4,9]	3,8 [3,0; 4,7]
	Нет / No	19	4,0 [3,3; 5,0]	2,2 [1,6; 2,7]	2,4 [2,0; 3,1]
Пол Gender	Мальчики / Boys	35	4,3 [3,6; 5,3]	3,7 [2,6; 5,5]	3,8 [2,8; 4,6]
	Девочки / Girls	40	4,3 [3,3; 5,0]	3,7 [2,2; 4,9]	3,1 [2,6; 4,6]
<b>Характер клинических проявлений / Symptoms</b>					
Изолированные кожные проявления / Skin symptoms only		19	4,0 [3,3; 5,3]	2,6 [1,7; 4,9]	2,6 [2,1; 3,7]
Сочетанные кожные проявления / Combination of symptoms		47	4,3 [3,8; 5,0]	3,9 [2,7; 5,0]	3,9 [3,0; 4,6]
Анафилактические реакции Anaphylaxis	Да / Yes	10	4,6 [4,3; 5,0]	4,3 [3,2; 5,5]	4,3 [3,1; 4,8]
	Нет / No	65	4,3 [3,6; 5,0]	3,7 [2,4; 4,9]	3,3 [2,6; 4,6]
Респираторные реакции Respiratory symptoms	Да / Yes	24	4,5 [3,8; 4,8]	4,4 [3,5; 5,6]	4,2 [3,1; 4,7]
	Нет / No	51	4,3 [3,3; 5,3]	3,0 [2,1; 4,5]	3,1 [2,4; 4,6]
<b>Аллергия / Allergy</b>					
Моновалентная аллергия / Monovalent allergy		36	4,3 [4,3; 5,0]	2,6 [1,9; 4,7]	2,9 [2,2; 3,3]
Поливалентная аллергия / Polyvalent allergy		39	4,3 [3,6; 5,3]	<b>4,5 [3,5; 5,5]**</b>	<b>4,4 [3,6; 4,9]**</b>
Коровье молоко / Cow's milk		35	4,7 [4,0; 5,3]	4,6 [3,5; 5,5]	4,1 [3,1; 4,8]
Куриное яйцо / Hen's Egg		27	4,3 [3,6; 5,0]	4,7 [3,7; 5,5]	4,3 [3,6; 5,0]
Пшеница / Wheat		8	4,7 [4,2; 5,5]	5,6 [5,0; 6,0]	4,6 [3,9; 5,5]
Соя / Soy		9	4,0 [3,6; 4,6]	4,7 [3,0; 5,5]	4,4 [3,6; 4,9]
Арахис / Peanut		21	4,3 [4,0; 5,0]	4,7 [3,5; 5,5]	4,4 [3,6; 4,9]
Орехи / Nuts		23	4,3 [3,6; 5,3]	4,4 [3,0; 5,5]	4,4 [3,1; 4,9]
Рыба / Fish		15	4,3 [3,6; 5,0]	4,7 [3,5; 5,6]	4,4 [3,1; 4,8]
Морепродукты / Seafood		16	4,3 [4,0; 4,8]	4,6 [3,6; 5,6]	4,4 [3,4; 4,8]
Другое (морковь, яблоко и др.) / Others (carrot, apple etc.)		35	4,3 [3,6; 5,3]	3,7 [2,1; 4,9]	3,1 [2,4; 4,6]

Примечание. Статистически значимое отличие ( $p < 0,05$ ) согласно U-критерию Манна–Уитни: \* – при попарном сравнении показателей у лиц, не соблюдающих диету, и лиц, не строго соблюдающих диету; \*\* –  $p < 0,05$  по сравнению с показателем у лиц с моновалентной пищевой сенсibilизацией.

Note. Statistically significant difference ( $p < 0.05$ ) according to the Mann–Whitney U test: \* – for pairwise comparison of indicators in individuals who do not follow a diet and those who do not strictly adhere to a diet; \*\* –  $p < 0.05$  compared with the indicator in individuals with monovalent food sensitization.

ценных при наличии ПА. В работе с пациентами важно подчеркнуть, что для подбора индивидуальной диеты, которая не содержит избыточных и необоснованных ограничений, требуется активное участие самих родителей: ведение пищевого дневника с фиксацией возможных реакций и постепенное расширение рациона с учетом переносимости продуктов [1, 2, 9, 19].

По данным нашего анкетирования, страдает повседневная жизнь респондентов. С одной стороны, требуется постоянный контроль состава продуктов при покупке, но с другой стороны, важно отметить, что в большинстве случаев рацион остальных членов семьи при этом не страдает. Также отмечено умеренное нарушение социальной активности в виде ограничений при планировании отдыха и посещении пунктов общественного питания. В аналогичном исследовании среди родителей детей школьного возраста 34% респондентов указали,

что ПА оказывает влияние на регулярность посещения школы, около 10% родителей вынуждены были перевести ребенка на домашнее обучение во избежание рисков контакта с аллергенами [7].

Согласно результатам отечественного исследования, до 44% детей с атопическим дерматитом, развивающимся на фоне пищевой сенсibilизации, отмечают нарушение учебного процесса в связи с заболеванием [10]. Тяжелая ПА может лимитировать некоторые виды социальной активности – родители часто ограничивают детей в посещении разных социальных мероприятий: участие в походах, школьных поездках и т.д. [6, 7, 11].

Показано влияние ПА на эмоциональную сферу: 1/3 пациентов испытывают негативные эмоции в связи с ПА у ребенка и по поводу того, что данная патология может не пройти с возрастом. Половина родителей обеспокоена риском развития возможных аллергических

реакций. Согласно результатам недавнего метаанализа зарубежных исследований, посвященных социальным аспектам ПА, тревожность и переживания родителей по поводу нежелательных проявлений ПА являются одними из основных факторов ухудшения качества жизни [6].

Следует отметить, что в рамках данного исследования эмоциональная сфера оказалась менее затронутой, нежели другие аспекты жизни семьи: организация питания и повседневная жизнь. Интересно отметить, что большинство родителей не тревожатся в связи с замечаниями других людей по поводу ПА у их ребенка. Однако в одном исследовании, где сравнивали отношение к ПА детей и их родителей, показано, что сами пациенты относятся к своему заболеванию и сопутствующим ограничениям намного серьезнее, чем взрослые, которые в значительной мере недооценивают проблемы своих детей [20]. Следует подчеркнуть, что методология данного исследования предполагала оценку качества жизни не самого пациента, а его семьи. В этой связи необходимо отметить важность разработки специализированного вопросника для оценки качества жизни детей и подростков с ПА, который предполагал бы ответы на вопросы самими детьми. Ряд исследований с использованием анкет, адаптированных для детей и подростков, свидетельствует о присутствии существенного социального дискомфорта, связанного с ПА [10, 21]. Основной причиной являются эмоциональные переживания, связанные с высыпаниями на коже и косметическими дефектами, что сопровождается нарушением адаптации в обществе. Как в отечественных, так и в зарубежных исследованиях показано, что анкетированные дети испытывали проблемы в общении со сверстниками: 25,8–30% детей отмечали, что подвергались насмешкам со стороны сверстников по поводу ПА [10, 13–15].

В данном исследовании не выявлено зависимости качества жизни семьи от возраста пациента. Возможно, это связано с возрастным ограничением, предусмотренным самим вопросником (до 7 лет), и с тем, что в этом возрасте ребенок объективно не может сам оценить различные сферы своей жизни. В ряде других исследований с участием детей более старшего возраста, напротив, отмечается, что качество жизни подростков значительно страдает в эмоциональной и социальной сфере по сравнению с детьми до 12 лет [21–23].

Полученные результаты свидетельствуют о значительном влиянии ПА на жизненный уклад семьи пациента. В недавнем обзоре показана значимость образовательных мероприятий при ПА для повышения качества жизни как самих пациентов, так и их родителей/опекунов [24].

К настоящему времени накоплены данные о различных практиках, которые можно эффективно использовать для преодоления трудностей, связанных с ПА у одного из членов семьи. В частности, в литературе представлен интересный подход к информационной поддержке семей с ПА в виде Программы наставничества для родителей [25]. В рамках данной программы

роль наставников выполняли родители детей с ПА, прошедшие специальную подготовку. В рамках пилотного проекта обученные родители-наставники могли проконсультировать других родителей-подопечных по вопросам ведения пищевого дневника, введению новых продуктов и контролю реакций, а также оказать психологическую и эмоциональную поддержку при решении широкого спектра вопросов: при общении с членами семьи и окружающими на предмет ПА, при решении вопросов по организации питания в детском саду. По истечении 6-месячного периода реализации проекта и наставники, и подопечные оценили программу родительского наставничества как эффективный метод информационной и образовательной поддержки.

С образовательной целью могут быть использованы специальные справочники и буклеты с рекомендациями по ведению пищевого дневника и принципами составления индивидуального рациона [26]. В настоящее время опубликованы данные о применении обучающих мобильных приложений для повышения компетентности детей и их родителей в вопросах контроля ПА [27, 28].

В ряде зарубежных исследований показано, что различные тренинговые подходы (например, отработка навыков аутоинъекции адреналина для пациентов с ПА) приводят к значительному уменьшению тревожности и повышению качества жизни как самих пациентов, так и их родителей [29, 30]. Британскими учеными разработан и реализован проект, в рамках которого родителям (маме) ребенка с ПА проводили курс когнитивно-поведенческой терапии с целью снижения уровня тревожности и беспокойства. В ходе данного исследования показано, что психотерапевтическое воздействие позволяет эффективно уменьшить беспокойство по поводу возможных рисков на фоне ПА [31].

## Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о важности оценки качества жизни для понимания социальных аспектов ПА. Вызовы современной медицины диктуют необходимость комплексного подхода в лечении хронических заболеваний, включая различные психоэмоциональные, социальные и адаптационные составляющие. Результаты проведенного исследования указывают на то, что для повышения качества жизни пациентов с ПА необходима не только медикаментозная терапия в соответствии с клиническими проявлениями, но и информационно-образовательная работа. Решением данной проблемы является разработка мероприятий информационной поддержки и программ обучения для пациентов с ПА и их родителей. Также важно отметить необходимость разработки вопросников, адаптированных для самостоятельного заполнения детьми старше 7 лет, с целью дальнейшего изучения качества жизни с позиции самих пациентов.

## Ограничения исследования

Основное ограничение данного исследования – невозможность унифицированным образом классифицировать ПА по степени тяжести. Изменения качества жизни во многом связаны с выраженностью клинических проявлений, однако в случае с ПА мы имеем дело с различными вариантами клинических проявлений (атопический дерматит, крапивница, оральная аллергическая

синдром и пр.), которые могут наблюдаться у пациентов в различных сочетаниях и иметь разную степень выраженности. В этой связи не представляется возможным объективно провести параллель между тяжестью заболевания и качеством жизни. Помимо этого, в рамках данного исследования не представлялось возможным оценивать социально-экономический статус семьи, что также может оказывать влияние на качество жизни.

## Сведения об авторах

ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (Томск, Российская Федерация):

*Федотова Марина Михайловна (Marina M. Fedotova)* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета

E-mail: fedotova.letter@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-7655-7911>

*Наумов Захар Андреевич (Zakhar A. Naumov)* – ординатор кафедры госпитальной педиатрии

E-mail: naumov.sherlocked@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-0266-5383>

*Прокопьева Валерия Дмитриевна (Valeria D. Prokopyeva)* – аспирант кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета

E-mail: valeriya.d.prokopyeva@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-0728-5825>

*Кутас Ульяна Вениаминовна (Ulyana V. Kutas)* – аспирант кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета

E-mail: uliaka007@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-3495-0832>

*Софронова Мария Сергеевна (Maria S. Sofronova)* – студент VI курса педиатрического факультета

E-mail: masha.sapronova.99@gmail.com

<http://orcid.org/0000-0002-2429-1055>

*Козырицкая Дарья Владимировна (Darya V. Kozyritskaya)* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета

E-mail: darya-vk@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1370-0148>

*Камалтынова Елена Михайловна (Elena M. Kamaltynova)* – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета

E-mail: eleant21@yandex.ru

<http://orcid.org/0000-0002-2234-5355>

*Федорова Ольга Сергеевна (Olga S. Fedorova)* – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета

E-mail: olga.sergeevna.fedorova@gmail.com

<http://orcid.org/0000-0002-7130-9609>

## Литература

1. Клинические рекомендации. Пищевая аллергия / Союз педиатров России. Москва, 2021. 65 с.
2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Ковтун О.П. и др. Современные принципы ведения детей с пищевой аллергией // Педиатрическая фармакология. 2021. Т. 18, № 3. С. 245–263. DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v18i1.2286>
3. Ревякина В.А. Проблема пищевой аллергии на современном этапе // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 4. С. 186–192. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10052>
4. Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K., Roberts G., Beyer K., Bindslev-Jensen C. et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy // Allergy. 2014. Vol. 69, N 8. P. 1008–1025. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.12429>
5. Sicherer S.H., Warren C.M., Dant C., Gupta R.S., Nadeau K.C. Food Allergy from infancy through adulthood // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2020. Vol. 8, N 6. P. 1854–1864. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.02.010>
6. Golding M.A., Gunnarsson N.V., Middelveld R., Ahlstedt S., Protudjer J.L.P. A scoping review of the caregiver burden of pediatric food allergy // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2021. Vol. 127, N 5. P. 536–547. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.04.034>
7. Walkner M., Warren C., Gupta R.S. Quality of life in food allergy patients and their families // Pediatr. Clin. North Am. 2015. Vol. 62, № 6. P. 1453–1461. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2015.07.003>
8. Wilton E.P., Luke A.K., Gladstone T.R., Lahoud A.A., Biscarri Clark S.D., Flessner C.A. Psychometric properties of a measure assessing anxiogenic parenting practices in food allergy // J. Pediatr. Psychol. 2022. Vol. 47, N 7. P. 769–784. DOI: <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsac016>
9. Клинические рекомендации. Аллергия к белкам коровьего молока у детей / Союз педиатров России. Москва, 2018. 52 с.
10. Емельяшенков Е.Е., Макарова С.Г., Мурашкин Н.Н., Галимова А.А., Пронина И.Ю., Ясаков Д.С. Влияние элиминационной диеты на качество жизни и пищевое поведение детей с тяжелой формой атопического дерматита и пищевой аллергией //

- Медицинский алфавит. 2023. № 8. С. 69–74. DOI: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-8-69-74>.
11. Nowak-Węgrzyn A., Hass S.L., Donelson S.M., Robison D., Cameron A., Etschmaier M. et al. The Peanut Allergy Burden Study: impact on the quality of life of patients and caregivers // *World Allergy Organ. J.* 2021. Vol. 14, N 2. Article ID 100512. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100512>
  12. Shaker M.S., Schwartz J., Ferguson M. An update on the impact of food allergy on anxiety and quality of life // *Curr. Opin. Pediatr.* 2017. Vol. 29, N 4. P. 497–502. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000509>
  13. Безмельницына Л.Ю., Бесстрашнова Я.К., Золотарев П.Н., Кадыров Ф.Н., Лобанов А.В., Мешков Д.О. и др. Бремя atopического дерматита в современных условиях // *Менеджер здравоохранения.* 2022. № 7. С. 52–67. DOI: <https://doi.org/10.21045/1811-0185-2022-7-52-67>
  14. Фуголь Д.С., Строзенко Л.А., Лобанов Ю.Ф., Воронин И.И., Поженко В.В. Особенности качества жизни у детей с пищевой аллергией // *Российский педиатрический журнал.* 2021. Т. 24, № 4. С. 236–242. DOI: <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2021-24-4-236-242>
  15. DunnGalvin A., Treneva M., Pampura A., Grebenko A., Makatsori M., Munblit D. Quality of life associated with maternal anxiety disorder in Russian children and adolescents with food allergy // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2020. Vol. 31, N 1. P. 78–84. DOI: <https://doi.org/10.1111/pai.13130>
  16. Емельяшников Е.Е., Макарова С.Г., Мурашкин Н.Н., Галимова А.А., Пронина И.Ю., Ясаков Д.С. Влияние элиминационной диеты на качество жизни и пищевое поведение детей с тяжелой формой atopического дерматита и пищевой аллергией // *Медицинский алфавит.* 2023. № 8. С. 69–74. DOI: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-8-69-74>
  17. Петровская М.И., Намазова-Баранова Л.С., Винярская И.В., Макарова С.Г. Оценка качества жизни членов семьи ребенка с пищевой аллергией с помощью русскоязычной версии вопросника «FLIP» (первые результаты валидации) // *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* 2017. Т. 96, № 2. С. 52–58.
  18. Петровская М.И., Намазова-Баранова Л.С., Винярская И.В., Макарова С.Г. Лингвистическая ратификация и оценка психометрических свойств русскоязычной версии специализированного вопросника FLIP для оценки качества жизни членов семьи ребенка с пищевой аллергией: первые результаты // *Педиатрическая фармакология.* 2015. Т. 12, № 6. С. 651–656. DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v12i6.1488>
  19. Oykman P., Dookie J., Al-Rammahy H., de Benedetto A., Asinivas R.N., LeBovidge J. et al. Dietary elimination for the treatment of atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2022. Vol. 10, N 10. P. 2657–2666. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.06.044>
  20. van der Velde J.L., Flokstra-de Blok B.M., Dunngalvin A., Hourihane J.O., Duiverman E.J., Dubois A.E. Parents report better health-related quality of life for their food-allergic children than children themselves // *Clin. Exp. Allergy.* 2011. Vol. 41, N 10. P. 1431–1439. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03753>
  21. Miller J., Blackman A.C., Wang H.T., Anvari S., Joseph M., Davis C.M. et al. Quality of life in food allergic children: results from 174 quality-of-life patient questionnaires // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2020. Vol. 124, N 4. P. 379–384. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.12.021>
  22. Muraro A., Polloni L., Lazzarotto F., Toniolo A., Baldi I., Bonaguro R. et al. Comparison of bullying of food-allergic versus healthy schoolchildren in Italy // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014. Vol. 134, N 3. P. 749–751. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.05.043>
  23. Thörnqvist V., Middelveld R., Wai H.M., Ballardini N., Nilsson E., Strömquist J. et al. Health-related quality of life worsens by school age amongst children with food allergy // *Clin. Transl. Allergy.* 2019. Vol. 9, P. 10. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13601-019-0244-0>
  24. Cheon J., Cho C.M., Kim H.J., Kim D.H. Effectiveness of educational interventions for quality of life of parents and children with food allergy: a systematic review // *Medicine (Baltimore).* 2022. Vol. 101, N 36. Article ID e30404. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030404>
  25. Ramos A., Cooke F., Miller E., Herbert L. The food allergy parent mentoring program: a pilot intervention // *J. Pediatr. Psychol.* 2021. Vol. 46, N 7. P. 856–865. DOI: <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsab019>
  26. LeBovidge J.S., Michaud A., Deleon A., Harada L., Wasserman S., Schneider L. Evaluating a handbook for parents of children with food allergy: a randomized clinical trial // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2016. Vol. 116, N 3. P. 230–236. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2016.01.001>
  27. Dhanjal R., Dine K., Gerds J., Merrill K., Frykas T.L.M., Protudjer J.L. An online, peer-mentored food allergy education program improves children's and parents' confidence // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2023. Vol. 19, N 1. P. 47. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13223-023-00800-8>
  28. Kwen H., Oh P.J. Development and evaluation of a mobile web-based food allergy and anaphylaxis management educational program for parents of school-aged children with food allergy: a randomized controlled trial // *Asian Nurs. Res.* 2022. Vol. 16, N 5. P. 265–274. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anr.2022.10.002>
  29. Shemesh E., D'Urso C., Knight C., Rubes M., Picerno K.M., Posillico A.M. et al. Food-allergic adolescents at risk for anaphylaxis: a randomized controlled study of supervised injection to improve comfort with epinephrine self-injection // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017. Vol. 5, N 2. P. 391–397. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.12.016>
  30. Weinberger T., Annunziato R., Riklin E., Shemesh E., Sicherer S.H. A randomized controlled trial to reduce food allergy anxiety about casual exposure by holding the allergen: TOUCH study // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019. Vol. 7, N 6. P. 2039–2042. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.01.018>
  31. Boyle R.J., Umasunthar T., Smith J.G., Hanna H., Procktor A., Phillips K. et al. A brief psychological intervention for mothers of children with food allergy can change risk perception and reduce anxiety: outcomes of a randomized controlled trial // *Clin. Exp. Allergy.* 2017. Vol. 47, N 10. P. 1309–1317. DOI: <https://doi.org/10.1111/cea.12981>

## References

1. Clinical guidelines. Food allergy. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii, 2021: 65 p. (in Russian)
2. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Khaitov R.M., Il'ina N.I., Kurbacheva O.M., Kovtun O.P., et al. Modern principles of managing children with food allergies. *Pediatricheskaya farmakologiya [Pediatric Pharmacology].* 2021; 18 (3): 245–63. DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v18i1.2286> (in Russian)
3. Revyakina V.A. The problem of food allergies at the present stage. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition].* 2020; 89 (4): 186–92. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10052> (in Russian)
4. Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K., Roberts G., Beyer K., Bindslev-Jensen C., et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy.* 2014; 69 (8): 1008–25. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.12429>
5. Sicherer S.H., Warren C.M., Dant C., Gupta R.S., Nadeau K.C. Food Allergy from infancy through adulthood. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 8 (6): 1854–64. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.02.010>
6. Golding M.A., Gunnarsson N.V., Middelveld R., Ahlstedt S., Protudjer J.L.P. A scoping review of the caregiver burden of pediatric food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021; 127 (5): 536–47. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.04.034>
7. Walkner M., Warren C., Gupta R.S. Quality of life in food allergy patients and their families. *Pediatr Clin North Am.* 2015; 62 (6): 1453–61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2015.07.003>
8. Wilton E.P., Luke A.K., Gladstone T.R., Lahoud A.A., Biscarri Clark S.D., Flessner C.A. Psychometric properties of a measure assessing anxiogenic parenting practices in food allergy. *J Pediatr Psychol.* 2022; 47 (7): 769–84. DOI: <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsac016>
9. Clinical guidelines. Allergy to cow's milk proteins in children. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii, 2018: 52 p. (in Russian)
10. Emel'yashnikov E.E., Makarova S.G., Murashkin N.N., Galimova A.A., Pronina I.Y., Yasakov D.S. Effect of elimination diet on quality of life and eating behavior in children with severe atopic dermatitis and food allergies. *Meditsinskiy alfavit [Medical Alphabet].* 2023; (8): 69–74. DOI: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-8-69-74> (in Russian)
11. Nowak-Węgrzyn A., Hass S.L., Donelson S.M., Robison D., Cameron A., Etschmaier M., et al. The Peanut Allergy Burden Study: impact on the quality of life of patients and caregivers. *World Allergy Organ J.* 2021; 14 (2): 100512. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100512>
12. Shaker M.S., Schwartz J., Ferguson M. An update on the impact of food allergy on anxiety and quality of life. *Curr Opin Pediatr.* 2017; 29 (4): 497–502. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000509>
13. Bezmel'nitsyna L.Yu., Besstrashnova Y.K., Zolotarev P.N., Kadyrov F.N., Lobanov A.V., Meshkov D.O., et al. The disease burden of atopic dermatitis in current conditions. *Menedzher zdravookhraneniya [Health Care Manager].* 2022; (7): 52–67. DOI: <https://doi.org/10.21045/1811-0185-2022-7-52-67>
14. Fugol' D.S., Strozhenko L.A., Lobanov Yu.F., Voronin I.I., Pozhenko V.V. Quality of life in children with food allergies. *Rossiyskiy*

- pediatricheskiy zhurnal [Russian Journal of Pediatrics]. 2021; 24 (4): 236–42. DOI: <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2021-24-4-236-242> (in Russian)
15. DunnGalvin A., Treneva M., Pampura A., Grebenko A., Makatsori M., Munblit D. Quality of life associated with maternal anxiety disorder in Russian children and adolescents with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020; 31 (1): 78–84. DOI: <https://doi.org/10.1111/pai.13130>
  16. Emeliashenkov E.E., Makarova S.G., Murashkin N.N., Galimova A.A., Pronina I.Yu., Yasakov D.S. Effect of elimination diet on quality of life and eating behavior in children with severe atopic dermatitis and food allergies. *Medical Alphabet.* 2023; (8): 69–74. DOI: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-8-69-74> (in Russian)
  17. Petrovskaya M.I., Namazova-Baranova L.S., Vinyarskaya I.V. Makarova S.G. Assessing the quality of life of family members of a child with food allergies using the Russian version of the «FLIP» questionnaire (first validation results). *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo [Pediatrics Journal named after G.N. Speransky].* 2017; 96 (2): 52–8. (in Russian)
  18. Petrovskaya M.I., Namazova-Baranova L.S., Vinyarskaya I.V., Makarova S.G. Linguistic validation and assessment of the psychometric properties of the Russian version of the specialized FLIP questionnaire for assessing the quality of life of family members of a child with food allergies: first results. *Pediatricheskaya farmakologiya [Pediatric Pharmacology].* 2015; 12 (6): 651–6. DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v12i6.1488> (in Russian)
  19. Oykhman P., Dookie J., Al-Rammahy H., de Benedetto A., Asiniwas R.N., LeBovidge J., et al. Dietary elimination for the treatment of atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022; 10 (10): 2657–66. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.06.044>
  20. van der Velde J.L., Flokstra-de Blok B.M., Dunngalvin A., Hourihane J.O., Duiverman E.J., Dubois A.E. Parents report better health-related quality of life for their food-allergic children than children themselves. *Clin Exp Allergy.* 2011; 41 (10): 1431–9. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03753>
  21. Miller J., Blackman A.C., Wang H.T., Anvari S., Joseph M., Davis C.M., et al. Quality of life in food allergic children: results from 174 quality-of-life patient questionnaires. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020; 124 (4): 379–84. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.12.021>
  22. Muraro A., Polloni L., Lazzarotto F., Toniolo A., Baldi I., Bonaguro R., et al. Comparison of bullying of food-allergic versus healthy schoolchildren in Italy. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134 (3): 749–51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.05.043>
  23. Thörnqvist V., Middelveld R., Wai H.M., Ballardini N., Nilsson E., Strömquist J., et al. Health-related quality of life worsens by school age amongst children with food allergy. *Clin Transl Allergy.* 2019; 9: 10. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13601-019-0244-0>
  24. Cheon J., Cho C.M., Kim H.J., Kim D.H. Effectiveness of educational interventions for quality of life of parents and children with food allergy: a systematic review. *Medicine (Baltimore).* 2022; 101 (36): e30404. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030404>
  25. Ramos A., Cooke F., Miller E., Herbert L. The food allergy parent mentoring program: a pilot intervention. *J Pediatr Psychol.* 2021; 46 (7): 856–65. DOI: <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsab019>
  26. LeBovidge J.S., Michaud A., Deleon A., Harada L., Wasserman S., Schneider L. Evaluating a handbook for parents of children with food allergy: a randomized clinical trial. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016; 116 (3): 230–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2016.01.001>
  27. Dhanjal R., Dine K., Gerdts J., Merrill K., Frykas T.L.M., Protudjer J.L. An online, peer-mentored food allergy education program improves children's and parents' confidence. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2023; 19 (1): 47. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13223-023-00800-8>
  28. Kwen H., Oh P.J. Development and evaluation of a mobile web-based food allergy and anaphylaxis management educational program for parents of school-aged children with food allergy: a randomized controlled trial. *Asian Nurs Res.* 2022; 16 (5): 265–74. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anr.2022.10.002>
  29. Shemesh E., D'Urso C., Knight C., Rubes M., Picerno K.M., Posillico A.M., et al. Food-allergic adolescents at risk for anaphylaxis: a randomized controlled study of supervised injection to improve comfort with epinephrine self-injection. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5 (2): 391–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.12.016>
  30. Weinberger T., Annunziato R., Riklin E., Shemesh E., Sicherer S.H. A randomized controlled trial to reduce food allergy anxiety about casual exposure by holding the allergen: TOUCH study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019; 7 (6): 2039–42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.01.018>
  31. Boyle R.J., Umasunthar T., Smith J.G., Hanna H., Procktor A., Phillips K., et al. A brief psychological intervention for mothers of children with food allergy can change risk perception and reduce anxiety: outcomes of a randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy.* 2017; 47 (10): 1309–17. DOI: <https://doi.org/10.1111/cea.12981>

**Для корреспонденции**

Иванова Галина Тажимовна – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем ИФ РАН  
Адрес: 199034, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6  
Телефон: (812) 328-07-01  
E-mail: ivanovagt@infran.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-0188-5173>

Иванова Г.Т.

## Функциональное состояние брыжеечных артерий при избыточном потреблении жиров у крыс с индуцированным стрептозотоцином диабетом

Functional state of the mesenteric arteries with high fat intake in rats with streptozotocin-induced diabetes

Ivanova G.T.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук, 199034, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 199034, Saint Petersburg, Russian Federation

*Рост заболеваемости сахарным диабетом (СД) связывают с избыточным потреблением жиров и углеводов, при этом СД приводит к развитию заболеваний сердечно-сосудистой системы.*

**Цель работы** – оценить влияние высокожирового рациона (ВЖР) на функциональное состояние брыжеечных артерий в условиях *in vivo* у крыс Wistar с СД.

**Материал и методы.** Исследования проведены на 45 самцах крыс стока Wistar с начальной массой тела 220–240 г, которые были разделены на 3 равные группы. Животные контрольной группы в течение 3 мес получали стандартный рацион. Крысам 2-й группы (STZ), получавшим стандартный рацион, через 8 нед вводили однократно внутривенно стрептозотцин (STZ, 35 мг на 1 кг массы тела). Животные группы STZ+HFD получали ВЖР, содержащий 50% животных жиров (говяжий жир), и инъекцию STZ (35 мг/кг). Оценивали влияние ВЖР на эндотелий-зависимые и не связанные с эндотелием реакции предконтрактированных фенилэфрином (ФЭ) брыжеечных артерий при действии агонистов в отсутствие и при применении блокаторов NO-синтазы (L-NAME), циклооксигеназы (индометацин) и K<sup>+</sup>-каналов (тетраэтиламмоний), используя микрофото- и видеорегистрацию диаметра сосудов *in vivo*.

**Финансирование.** Работа выполнена при поддержке Госпрограммы 47 ГП «Научно-технологическое развитие Российской Федерации» (2019–2030), тема 0134-2019-0001.

**Конфликт интересов.** Автор данной статьи сообщает об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Иванова Г.Т. Функциональное состояние брыжеечных артерий при избыточном потреблении жиров у крыс с индуцированным стрептозотоцином диабетом // Вопросы питания. 2023. Т. 92, № 6. С. 64–72. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-6-64-72>

**Статья поступила в редакцию** 26.08.2023. **Принята в печать** 30.10.2023.

**Funding.** The research was carried out with the support of state program 47 “Scientific and technological development of the Russian Federation” (2019–2030), topic 0134-2019-0001.

**Conflict of interest.** The author of this article reports no conflict of interest.

**For citation:** Ivanova G.T. Functional state of the mesenteric arteries with high fat intake in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2023; 92 (6): 64–72. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-6-64-72> (in Russian)

**Received** 26.08.2023. **Accepted** 30.10.2023.

**Результаты.** СД у крыс приводил к усилению констрикторной реакции на ФЭ, у животных группы STZ+HFD диаметр сосуда уменьшился на  $63,7 \pm 4,7\%$ , группы STZ – на  $60,4 \pm 3,8\%$ , у контрольной – на  $48,9 \pm 4,1\%$ . ВЖР и индукция СД не оказывали влияния на величину расслабления при действии нитропруссид натрия. Амплитуда вызванной ацетилхолином релаксации брыжеечных артерий крыс с СД в отсутствие блокаторов была значимо меньше (в среднем на  $27,1\%$  у животных группы STZ+HFD и на  $14,6\%$  – у крыс группы STZ) по сравнению с контрольными животными. После ингибирования NO-синтазы амплитуда релаксации снижалась у животных группы STZ+HFD на  $48,6 \pm 3,2\%$ , группы STZ – на  $56,1 \pm 2,8\%$ , у контрольных животных – на  $58,3 \pm 3,1\%$  по сравнению с амплитудой дилатации без применения блокатора. Вызванная ацетилхолином дилатация сосудов при одновременном применении L-NAME, индометацина и тетраэтиламмония была снижена у крыс с СД, получавших ВЖР, в среднем на  $18,9\%$  и у животных группы STZ – на  $22,1\%$  по сравнению с контрольными животными.

**Заключение.** Избыточное потребление жиров у крыс со STZ-индуцированным СД усиливало нарушения функционального состояния брыжеечных артерий по сравнению с животными с СД, получавшими стандартный рацион. Снижение эндотелий-зависимой вазодилатации у крыс с СД, содержащихся на ВЖР, было опосредовано как нарушением NO-зависимых механизмов релаксации, так и уменьшением эффективности механизма эндотелиальной гиперполяризации, тогда как у крыс с СД, получавших стандартный рацион, преимущественно нарушением механизма эндотелиальной гиперполяризации.

**Ключевые слова:** высокожировая диета; сахарный диабет; брыжеечная артерия; эндотелий; ацетилхолин-индуцированная дилатация; вазоконстрикция; фенилэфрин; Wistar

*An increase in the incidence of diabetes mellitus (DM) is associated with excessive consumption of fats and carbohydrates, while DM leads to the development of cardiovascular diseases.*

**The aim** of the research was to evaluate the effect of a high-fat diet (HFD) on the functional state of the mesenteric arteries *in vivo* in Wistar rats with DM.

**Material and methods.** The study was conducted on 45 male Wistar rats with an initial body weight of 220–240 g, which were divided into 3 equal groups. Animals of the control group received a standard diet for 3 months. Rats of the second group (STZ) were fed a standard diet, after 8 weeks the animals were intraperitoneally injected with streptozotocin (STZ, 35 mg/kg body weight). Animals in the STZ+HFD group received HFD (50% beef tallow), and an injection of STZ (35 mg/kg). We assessed the effect of HFD on endothelium-dependent and endothelium-free reactions of phenylephrine (PE) precontracted mesenteric arteries under the action of agonists in the absence and use of blockers of NO-synthase (L-NAME), cyclooxygenase (indomethacin), and  $K^+$ -channels (tetraethylammonium), using microphoto- and videorecording of vessel diameter *in vivo*.

**Results.** DM in rats led to an increase in the constrictor reaction to FE; in animals of the STZ+HFD group, the diameter of the vessel decreased by  $63.7 \pm 4.7\%$ ; in the STZ group, by  $60.4 \pm 3.8\%$ ; and in the control group, by  $48.9 \pm 4.1\%$ . HFD and DM induction had no effect on the amount of relaxation under the action of sodium nitroprusside. The amplitude of acetylcholine-induced relaxation of the mesenteric arteries of rats with DM in the absence of blockers was significantly lower (by  $27.1\%$  on average in the STZ+HFD group, by  $14.6\%$  in the STZ group) compared with control animals. After NO synthase inhibition, the relaxation amplitude decreased in the STZ+HFD group by  $48.6 \pm 3.2\%$ , in the STZ group by  $56.1 \pm 2.8\%$ , and in control animals by  $58.3 \pm 3.1\%$  compared with the dilatation amplitude without the use of a blocker. Acetylcholine-induced vascular dilatation under conditions of simultaneous use of a complex of three blockers – L-NAME, indomethacin and tetraethylammonium was reduced in rats with DM treated with HFD by an average of  $18.9\%$  and in animals of the STZ group by  $22.1\%$  compared with control animals.

**Conclusion.** Thus, excessive fat intake in rats with STZ-induced DM enhances the impairment of the functional state of the mesenteric arteries compared to animals with DM that received a standard diet. In HFD in rats with DM, a decrease in endothelium-dependent vasodilation was mediated as a failure of NO-dependent relaxation mechanisms and a decrease in the efficiency of the mechanism of endothelial hyperpolarization, whereas in rats with DM fed a standard diet, it was predominantly a disturbance in the mechanism of endothelial hyperpolarization.

**Keywords:** high-fat diet; diabetes mellitus; mesenteric artery; endothelium; acetylcholine-induced dilatation; vasoconstriction; phenylephrine; Wistar

**В** настоящее время наблюдается значительный рост заболеваемости сахарным диабетом (СД), развитие которого связывают с ожирением [1]. Изменение профиля питания, в частности избыточное потребление жиров и углеводов, запускает патофизиологические процессы, которые приводят к инсулинорезистентности (ИР), метаболическому синдрому и СД [2], поэтому большое значение для профилактики и лечения СД отводится диетическим методам [3]. Основными факторами риска и причиной смерти у пациентов с СД являются заболевания сердечно-сосудистой системы [4]. Изучение механизмов развития сосудистой патологии при СД необходимо для разработки методов предупреждения или снижения дисфункции сосудов.

Несмотря на большое количество исследований, посвященных развитию сосудистых нарушений при СД, существует необходимость выявления точных механизмов, поскольку СД сопровождается комплексом взаимовлияющих друг на друга патофизиологических процессов [5, 6]. Для решения данных вопросов используются модельные эксперименты на животных, которые позволяют получить диабет-ассоциированные нарушения введением стрептозотоцина [7].

В экспериментальных исследованиях СД основное внимание уделяется, как правило, изучению крупных магистральных сосудов (аорта, сонная артерия) [8] и коронарных сосудов [9], при этом оценка реактивности обычно проводится на изолированных фрагментах сосудов [10, 11]. Поскольку одним из патогенетических факторов при СД считается эндотелиальная дисфункция, приводящая к нарушению адекватной реакции сосудов на различные стимулы [12], то оценивают реакции сосудистых колец на действие вазоактивных агентов. Исследования в условиях *in vitro* показали, что развитие СД сопровождается снижением реактивности сосудов на действие ацетилхолина (АХ) [8, 13]. Однако точные механизмы нарушения функционального состояния сосудов изучены недостаточно [2]. Кроме того, результаты, полученные в экспериментах *in vitro*, следует с осторожностью экстраполировать на работу сосудистой системы в условиях целостности организма.

В данном исследовании использовали моделирование СД введением стрептозотоцина (STZ) крысам, получавшим стандартный или высокожировой рацион (ВЖР). В наших предыдущих работах показано, что ВЖР у крыс сопровождается развитием ИР и дислипидемией [14], а введение STZ приводит к повреждению  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [15]. Такой подход позволяет моделировать переход от преддиабетического состояния, развивающегося вследствие ВЖР, к СД, что более соответствует процессу развития СД у людей [16, 17].

**Цель** настоящей работы – оценить влияние ВЖР на функциональное состояние брыжеечных артерий 2–3-го порядка в условиях *in vivo* у крыс с индуцированным СД.

## Материал и методы

Эксперименты проведены на самцах крыс стока Wistar (Центр коллективного пользования «Биоколлекция» Института физиологии им. И.П. Павлова РАН) с начальной массой тела 220–240 г. Все манипуляции с животными проводили в соответствии с принципами Базельской декларации при одобрении этической комиссии ИФ РАН (протокол № 03/13 от 13 марта 2023 г.). Крысы были разделены на 3 равные группы, по 15 животных в каждой группе. Крысы 1-й группы (STZ+HFD) получали в течение 3 мес ВЖР (HFD – High Fat Diet), содержащий 50% животных жиров (говяжий жир). Через 8 нед после начала кормления животным этой группы вводили однократно внутривнутрибрюшинно стрептозотоцин (STZ, 35 мг на 1 кг массы тела), который предварительно растворяли в цитратном буферном растворе (0,01 М цитрата натрия, pH 4,5). Животным 2-й группы (STZ), получавшим стандартный рацион, вводили однократно внутривнутрибрюшинно STZ (35 мг/кг). Контрольная группа животных получала стандартный пищевой рацион. Общая длительность наблюдения составила 3 мес.

Измерение артериального давления (АД) на хвосте у бодрствующих крыс проводили с использованием электроманометра ELEMA (Швеция).

По окончании срока наблюдения у крыс оценивали состояние углеводного обмена, для чего были проведены инсулинорезистентный и глюкозотолерантный тесты, как описано ранее [14], а также рассчитывали константу скорости утилизации глюкозы (KITT):  $KITT = 0,693 / t^{1/2} \times 100$ , где  $t^{1/2}$  – время снижения уровня глюкозы до 50% от максимального снижения. Содержание глюкозы в крови измеряли с помощью тест-полосок и глюкометра Accu-Chek Active, кровь брали с кончика хвоста через рассечение кожи после предварительного местного обезболивания (крем EMLA, содержащий 2,5% лидокаина и 2,5% прилокаина).

По окончании срока наблюдения исследовали функциональное состояние брыжеечных артерий, после чего животные подвергались эвтаназии введением летальной дозы наркоза.

Оценку реактивности артерий *in vivo* у наркотизированных тилетамин/золазепамом (20 мг на 1 кг массы тела, Zoletil 100, Virbac, Франция) крыс проводили согласно описанной ранее методике [14].

Диаметр сосудов измеряли при действии АХ ( $10^{-5}$  моль/л, Sigma-Aldrich, США) и нитропруссидом натрия (НП) ( $10^{-6}$  моль/л, ICN Biomedicals, США) на фоне предварительного сокращения сосудов фенилэфрином (ФЭ) ( $10^{-5}$  моль/л, Sigma-Aldrich, США). Амплитуду дилатации выражали в процентах от амплитуды констрикции, вызванной ФЭ. С целью оценки участия отдельных механизмов в сосудистых реакциях на АХ использовали соответствующие блокаторы: блокатор NO-синтазы L-NAME ( $N_{\omega}$ -Nitro-L-arginine methyl ester hydrochloride,  $10^{-4}$  моль/л, ICN Biomedicals, США); блокатор циклооксигеназы индометацин ( $10^{-5}$  моль/л, Sigma-Aldrich, США); неспецифи-

Показатели углеводного обмена у крыс со стрептозототин-индуцированным сахарным диабетом, получавших различную по содержанию жиров диету ( $M \pm m$ )

Indicators of carbohydrate metabolism in rats with streptozotocin-induced diabetes fed a diet of various fat content ( $M \pm m$ )

Показатель Indicator	Группа животных			p
	STZ+HFD (n=15)	STZ (n=15)	контрольная / control (n=15)	
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	24,3±2,5	18,7±1,9	5,3±0,3	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
Минимальный уровень глюкозы при ИРТ, ммоль/л Minimum glucose level in IRT, mmol/l	12,9±1,8	8,5±1,6	3,4±0,5	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,01$
Константа скорости утилизации глюкозы (КИТТ), % глюкозы/мин Glucose utilization rate constant (KITT), % glucose/min	2,2±1,2	5,3±1,3	8,7±1,4	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,05$
Максимальный уровень глюкозы при ГТТ, ммоль/л Maximum glucose level in IRT, mmol/l	28,6±3,5	25,9±2,7	10,8±0,8	$p_{1-2}$ ns $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
Уровень глюкозы при ГТТ на 120 мин, ммоль/л Glucose level in IRT at 120 min, mmol/l	27,2±3,6	22,7±3,6	5,7±0,5	$p_{1-2}$ ns $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$

П р и м е ч а н и е. ИРТ – инсулинорезистентный тест; ГТТ – глюкозотолерантный тест. Значимость различий между показателями животных:  $p_{1-2}$  – групп STZ+HFD и STZ;  $p_{1-3}$  – STZ+HFD и контрольной группами;  $p_{2-3}$  – STZ и контрольной группами.

N o t e. IRT – insulin resistance test; GTT – glucose tolerance test ;  $KITT = 0.693 / t_{1/2} \times 100$ , where  $t_{1/2}$  is the time the glucose level decreases to 50% of the maximum decrease.  $p_{1-2}$  – significance of differences between STZ+HFD and STZ-groups;  $p_{1-3}$  – significance of differences between STZ+HFD and control groups;  $p_{2-3} < 0.05$  – significance of differences between STZ and control groups.

ческий блокатор  $K^+$ -каналов – тетраэтиламмоний (ТЭА) ( $10^{-3}$  моль/л, Sigma-Aldrich, США). Методика применения блокаторов соответствовала описанному ранее [14].

Оценивали кумулятивный эффект ступенчатого повышения концентрации АХ ( $10^{-10}$ – $10^{-5}$  моль/л) на величину вазодилатации, по результатам измерений строили кривую «доза–эффект».

Реактивность сосудов оценивали по динамике диаметра сосудов на фото- и видеоизображениях брыжеечных артерий крыс в условиях *in vivo* до и после действия вазоактивных агентов, при этом использовали микроскоп Биомед МС-1Т-ZOOM (Россия) и камеру Basler BASLER acA4600-10uc (ФРГ), результаты обрабатывали с использованием программы MultiMedia Catalog.

Полученные результаты обрабатывали с использованием программы Statistica v.12, данные представляли в виде среднего и его стандартной ошибки. Для статистической обработки данных использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Проведенные исследования показали, что до индукции СД крысы, получавшие ВЖР, по динамике массы тела не отличались от животных, получавших стандартный рацион. Однако, независимо от рациона, после однократной инъекции STZ у крыс прекратился набор массы тела, тогда как у крыс контрольной группы она продолжала расти. К концу эксперимента

увеличение массы тела по сравнению с исходной массой животных на начало эксперимента составляло 21,1±5,4% – у крыс группы STZ+HFD, 24,4±3,9% – у животных группы STZ и 42,7±3,8% – у крыс контрольной группы.

Уровень АД у крыс группы STZ+HFD был значительно больше, чем у животных группы STZ и контрольной, и составлял соответственно 163±4, 148±5 и 123±6 мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ). Также у крыс группы STZ+HFD отмечались наиболее выраженные изменения показателей углеводного обмена (см. таблицу), свидетельствующие о развитии гипергликемии и ИР.

Исследование функционального состояния брыжеечных артерий показало, что СД у крыс приводит к усилению констрикторной реакции на действие ФЭ (рис. 1А), причем наибольшая величина сокращения отмечалась у животных группы STZ+HFD. Для оценки дилаторной реакции артерий оценивали изменение диаметра предварительно сокращенных ФЭ сосудов в ответ на введение НП и АХ в перфузионную камеру. ВЖР и индукция СД не оказывала влияния на величину расслабления при действии НП (рис. 1Б).

Кумулятивное ступенчатое повышение концентрации АХ приводило к усилению вазодилатации, однако амплитуда релаксации была значительно снижена у животных с СД (рис. 2). Кормление ВЖР крыс с СД приводило к еще большему снижению амплитуды дилатации, чем у животных группы STZ.

Участие различных механизмов эндотелий-зависимой вазодилатации оценивалось по изменению диаметра сосудов в ответ на действие АХ ( $10^{-5}$  моль/л) до и после применения блокаторов. Амплитуда АХ-индуцированной

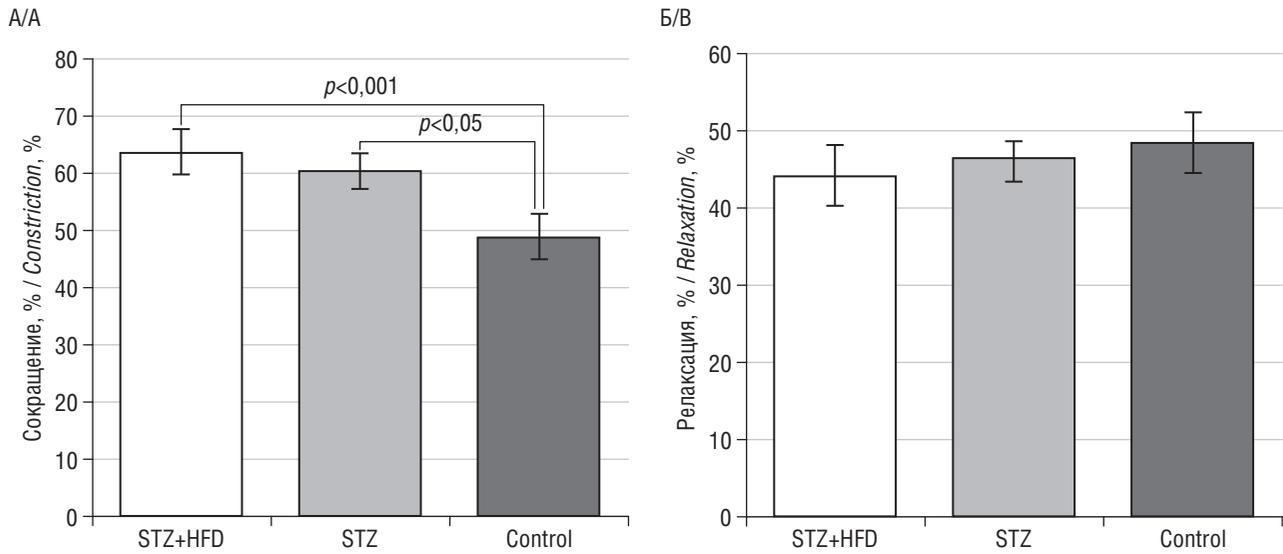


Рис. 1. Реактивность брыжеечных артерий крыс, получавших различный по содержанию жира рацион ( $M \pm m$ ,  $n=15$ )

A – амплитуда сокращения брыжеечных артерий при действии фенилэфрина ( $10^{-6}$  моль/л). По оси ординат – амплитуда сокращения, выраженная в процентах от исходного диаметра сосуда. Б – амплитуда релаксации предварительно сокращенных фенилэфрином ( $10^{-6}$  моль/л) брыжеечных артерий при действии нитропруссид натрия ( $10^{-6}$  моль/л). По оси ординат – амплитуда релаксации, выраженная в процентах от амплитуды констрикции сосуда при действии фенилэфрина. Здесь и на рис. 2–4: экспериментальные группы: STZ+HFD – крысы с индуцированным стрептозотоцином диабетом, получавшие рацион с высоким содержанием животных жиров (50%); STZ – крысы с индуцированным стрептозотоцином диабетом, получавшие стандартный рацион; control – крысы, получавшие стандартный рацион.

Fig. 1. Reactivity of the mesenteric arteries of rats fed a diet of different fat content ( $M \pm m$ ,  $n=15$ )

A – the amplitude of contraction of the mesenteric arteries under the action of phenylephrine ( $10^{-6}$  mol/l). The Y-axis: the amplitude of contraction, expressed as a percentage of the initial diameter of the vessel. B – amplitude of relaxation of the mesenteric arteries preliminarily contracted by phenylephrine ( $10^{-6}$  mol/l) under the action of sodium nitroprusside ( $10^{-6}$  mol/l). The Y-axis: the amplitude of relaxation, expressed as a percentage of the amplitude of vessel constriction under the action of phenylephrine. Here and in Fig. 2–4: Experimental groups: STZ+HFD – rats with streptozotocin-induced diabetes fed a diet high in animal fats (50%); STZ – rats with streptozotocin-induced diabetes treated with a standard diet; control – rats fed a standard diet.

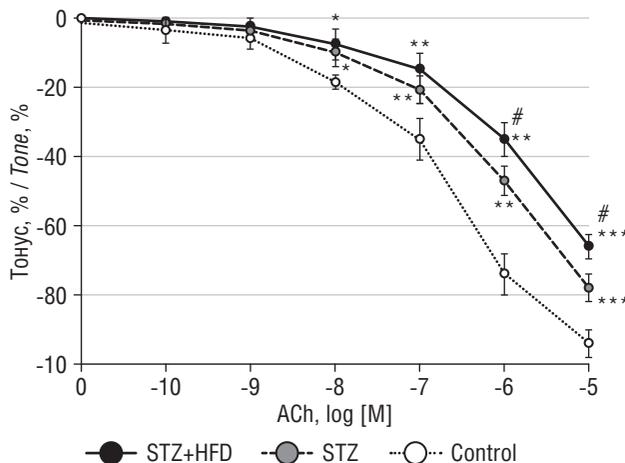


Рис. 2. Ацетилхолин-индуцированная дилатация (кумулятивный эффект) предварительно сокращенных фенилэфрином брыжеечных артерий крыс, получавших различный по содержанию жиров рацион ( $M \pm m$ ,  $n=15$ )

Изменение тонуса брыжеечных артерий при действии ацетилхолина (ACh): по оси абсцисс – логарифм концентрации ацетилхолина, по оси ординат – тонус артерий, выраженный в процентах от амплитуды вазоконстрикции при действии фенилэфрина ( $10^{-6}$  моль/л). Значимость различий: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  по сравнению с показателем животных контрольной группы; # –  $p < 0,05$  – между группами с индуцированным стрептозотоцином сахарным диабетом.

Fig. 2. Acetylcholine-induced dilatation (cumulative effect) of the mesenteric arteries previously contracted by phenylephrine in rats fed a diet of different fat content ( $M \pm m$ ,  $n=15$ )

Changes in the tone of the mesenteric arteries under the action of acetylcholine (ACh): X-axis: the logarithm of the concentration of acetylcholine; Y-axis: arterial tone expressed as a percentage of the amplitude of vasoconstriction under the action of phenylephrine ( $10^{-6}$  mol/l). Significance of differences between groups: \* –  $p < 0.05$ ; \*\* –  $p < 0.01$ ; \*\*\* –  $p < 0.001$  compared with the control group; # –  $p < 0.05$  – between groups with streptozotocin-induced diabetes mellitus.

релаксации брыжеечных артерий крыс с СД в отсутствие блокаторов была значительно меньше (в среднем на 27,1% у животных из группы STZ+HFD и на 14,6% – у крыс группы STZ) по сравнению с контролем (рис. 3).

Для оценки участия NO-зависимых механизмов вазорелаксации измеряли величину вызванной АХ дилатации сосудов в условиях предварительной блокады NO-синтазы инкубацией сосудов в растворе, содержащем L-NAME. После ингибирования NO-синтазы амплитуда релаксации снижалась в разной степени: у животных группы STZ+HFD – на  $48,6 \pm 3,2\%$ , у группы STZ – на  $56,1 \pm 2,8\%$ , у контрольных животных – на  $58,3 \pm 3,1\%$  по сравнению с амплитудой дилатации без применения блокатора (см. рис. 3).

Предварительная инкубация сосудов с L-NAME и индометацином, блокатором циклооксигеназы, приводила к равному снижению амплитуды релаксации брыжеечных артерий по сравнению с блокадой только NO-синтазы у крыс исследованных групп (рис. 4). АХ-индуцированная дилатация сосудов в условиях одновременного применения комплекса 3 блокаторов – L-NAME, индометацина и ТЭА (неспецифического блокатора  $K^+$ -каналов, преимущественно  $K_v$  и  $ВК_{Ca}$ ) была снижена у крыс с СД, получавших ВЖР, в среднем на 18,9% и у животных группы STZ – на 22,1% по сравнению с контрольными животными.

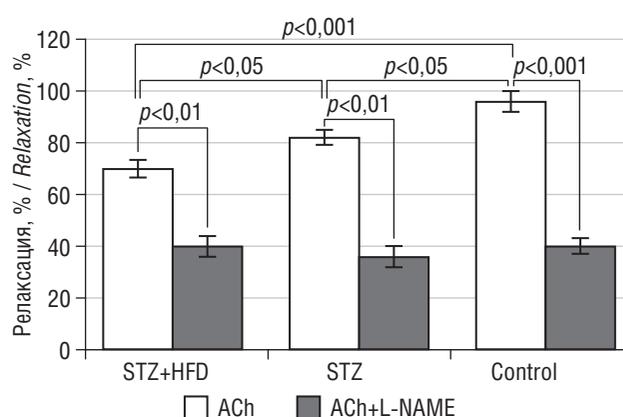
## Обсуждение

Результаты нашего исследования показали, что у крыс с СД, получающих ВЖР, не отмечается общего ожирения. Инъекция STZ, независимо от диеты, привела к уменьшению массы тела крыс, которая к окончанию эксперимента не достигла уровня контрольных животных. Снижение массы тела после индукции СД STZ отмечалось и другими исследователями [18–20], что может быть следствием активизации катаболических процессов в мышцах и жировой ткани при развитии СД [21].

Однако ВЖР у крыс с STZ-индуцированным диабетом оказывал гипертензивное действие, приводя к росту АД, которое было в среднем на 32,5% выше, чем у контрольных крыс, тогда как у животных с СД, получавших стандартный рацион, АД превышало уровень контрольных животных только на 20,3%.

Кроме того, кормление ВЖР крыс с СД сопровождалось более выраженным нарушением углеводного обмена (таблица), приводящим к повышению уровня гликемии и ИР по сравнению с группой крыс с СД, получавшим стандартную диету.

Нашими предыдущими исследованиями показано, что ВЖР у крыс Wistar приводит к развитию ИР [14] без значимого изменения уровня глюкозы крови. У крыс, получающих до индукции СД избыточное количество жиров в рационе, к уже имеющейся ИР добавляется снижение выработки инсулина из-за токсического действия STZ на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы, что приводит



**Рис. 3.** Ацетилхолин-индуцированная дилатация предварительно сокращенных фенилэфрином брыжеечных артерий крыс, получавших различный по содержанию жиров рацион ( $M \pm m$ ,  $n=15$ )

По оси абсцисс – амплитуда дилатации предварительно сокращенных фенилэфрином ( $10^{-6}$  моль/л) брыжеечных артерий при действии ацетилхолина (ACh,  $10^{-5}$  моль/л) в отсутствие блокатора и после инкубации сосудов с L-NAME ( $10^{-4}$  моль/л). По оси ординат – амплитуда вазодилатации при действии ацетилхолина, выраженная в процентах от амплитуды сокращения на фенилэфрин.

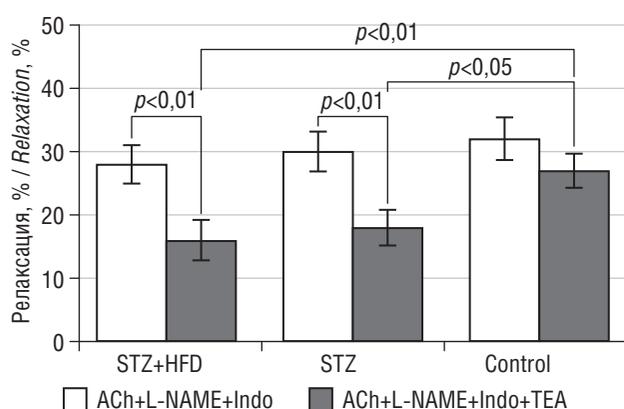
**Fig. 3.** Acetylcholine-induced dilatation of mesenteric arteries precontracted by phenylephrine in rats fed a diet of various fat content ( $M \pm m$ ,  $n=15$ )

X-axis: amplitude of dilatation of mesenteric arteries precontracted with phenylephrine ( $10^{-6}$  mol/l) under the action of acetylcholine (ACh,  $10^{-5}$  mol/l) in the absence of blocker and after incubation of vessels with L-NAME ( $10^{-4}$  mol/l). Y-axis: amplitude of vasodilatation under the action of acetylcholine, expressed as a percentage of the amplitude of contraction to phenylephrine.

к развитию гипергликемии и снижению толерантности к глюкозе. У животных, получавших стандартный рацион, по сравнению с ВЖР, введение STZ приводило к менее выраженной гипергликемии. Имеются сведения, что у получающих ВЖР крыс с STZ-индуцированным СД наблюдаются более значимые изменения липидного профиля (увеличение уровня холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности), а также уровня инсулина крови [19, 22], чем у крыс с СД, получавших стандартный рацион. Таким образом, ВЖР у крыс с СД приводил к усилению ИР и гипергликемии, повышению уровня АД, однако не сопровождался ожирением.

Поскольку основными причинами инвалидности и смертности при СД у людей являются сердечно-сосудистые нарушения [4], адекватная оценка и коррекция состояния сосудистой системы у пациентов с СД является актуальной задачей. Основные эксперименты по изучению функции сосудов проводились на изолированных сегментах, а в нашем исследовании мы регистрировали диаметр брыжеечных артерий крыс в условиях сохранения в них естественного кровотока.

Функциональное состояние сосудов оценивали по изменению диаметра брыжеечных артерий 2–3-го



**Рис. 4.** Ацетилхолин-индуцированная дилатация предварительно сокращенных фенилэфрином брыжеечных артерий крыс, получавших различный по содержанию жиров рацион ( $M \pm m$ ,  $n=15$ )

Амплитуда дилатации предварительно сокращенных фенилэфрином ( $10^{-6}$  моль/л) брыжеечных артерий при применении ацетилхолина (ACh,  $10^{-5}$  моль/л) после инкубации сосудов с L-NAME ( $10^{-4}$  моль/л), индометацином (Indo,  $10^{-5}$  моль/л) и тетраэтиламмонием (TEA,  $10^{-3}$  моль/л). По оси ординат – амплитуда вазодилатации при действии ацетилхолина, выраженная в процентах от амплитуды сокращения на фенилэфрин.

**Fig. 4.** Acetylcholine-induced dilatation of mesenteric arteries precontracted by phenylephrine in rats fed a diet of various fat content ( $M \pm m$ ,  $n=15$ )

Amplitude of dilatation of mesenteric arteries pre-contracted with phenylephrine ( $10^{-6}$  mol/l) under the action acetylcholine (ACh,  $10^{-5}$  mol/l) after incubation of vessels with L-NAME ( $10^{-4}$  mol/l), indomethacin (Indo,  $10^{-5}$  mol/l) and tetraethylammonium (TEA,  $10^{-3}$  mol/l). Y-axis: amplitude of vasodilatation under the action of acetylcholine, expressed as a percentage of the amplitude of contraction to phenylephrine.

порядка ветвления в условиях *in vivo* при действии вазоактивных агентов. Результаты показали, что у крыс с СД, получающих ВЖР, наблюдалось усиление констрикторных реакций на ФЭ по сравнению с животными, получавшими рацион с нормальным количеством жиров. Повышение вазоконстрикторных ответов различных сосудов при СД показано и другими исследователями в условиях *in vitro*, в частности у крыс с индуцированным STZ СД на брыжеечных артериях [17], а также на аорте [23]. Возможно, повышение реактивности на констрикторные воздействия у крыс с СД, особенно при избыточном потреблении жиров, способствует развитию артериальной гипертензии. Кроме того, имеются сведения о повышении синтеза ангиотензин-превращающего пептида и синтеза ангиотензина II у крыс с СД, что может способствовать развитию артериальной гипертензии [24].

Представленные в литературе данные показывают выраженную гетерогенность АХ-индуцированного расслабления у животных с СД как по величине, так и по степени вовлечения различных механизмов в вазоди-

латацию. Так, подавление реакции на АХ при STZ-индуцированном СД у крыс было более выражено в брыжеечных артериях и значительно меньше – в бедренной артерии [20]. Клинические наблюдения также отмечают развитие эндотелиальной дисфункции у пациентов с СД [25]. Полученные нами результаты показали, что STZ-индуцированный СД приводил к снижению реактивности брыжеечных артерий на АХ, причем кормление ВЖР усиливало подавление вазодилаторного ответа. Развитие эндотелиальной дисфункции, выражающейся в снижении реактивности сосудов на вазодилаторные агонисты, при СД у животных показано рядом исследователей [20, 26], однако по вопросу о механизмах снижения эндотелий-зависимого расслабления нет единого мнения. Основные пути осуществления вызванной АХ дилатации связывают с выработкой эндотелием основных вазодилаторов (NO и простагландинов), а также с эндотелиальной гиперполяризацией, причем при различных физиологических и патологических состояниях происходит изменение эффективности данных механизмов [27]. Так, некоторые авторы считают, что АХ-индуцированная дилатация при СД снижается в большей степени за счет нарушения NO-зависимых механизмов [20], другие – вследствие нарушения механизма эндотелиальной гиперполяризации [27] либо происходит модификация обоих путей [20, 26]. Для уточнения степени участия различных механизмов в вазодилатации у животных с СД, получавших различный по содержанию жиров рацион, в нашем исследовании сравнивали амплитуду вызванной АХ релаксации до и после применения блокаторов. Блокада NO-синтазы приводила к уменьшению величины дилатации брыжеечных артерий у крыс всех групп, однако при ВЖР у крыс с СД наблюдалось снижение вклада опосредованных NO путей вазорелаксации, т.е. ВЖР вызывает повреждение NO-зависимого механизма, тогда как у крыс с СД, получающих стандартный рацион, не было различий в степени снижения амплитуды релаксации по сравнению с контрольными животными. Снижение эффективности связанных с NO механизмов может быть следствием снижения продукции NO эндотелием и/или нарушения чувствительности гладкомышечных клеток к NO. Отсутствие в наших исследованиях различий в реакции сосудов на НП, экзогенный источник NO, у крыс разных групп свидетельствует о сохранении нормальной чувствительности гладкомышечных клеток к NO у животных на ранних сроках СД, независимо от количества жиров в диете. Сохранение реактивности на НП у крыс с СД отмечено и другими исследователями в экспериментах *in vitro* [28]. Таким образом, ВЖР у крыс с STZ-индуцированным СД приводит к эндотелиальной дисфункции, выражающейся в снижении вызванной АХ вазодилатации, которая частично обусловлена снижением продукции NO эндотелием.

В литературе обсуждается вопрос о роли простагландинов в эндотелий-зависимой вазодилатации при СД [29]. В наших экспериментах применение индометацина, блокатора циклооксигеназы, при одновременной бло-

каде NO-синтазы, в равной степени снижало амплитуду дилатации артерий крыс всех групп по сравнению с амплитудой после инкубации сосудов только с L-NAME, что свидетельствует об отсутствии влияния ВЖР и СД на простагландин-зависимые пути вазодилатации.

Применение комплекса 3 блокаторов – L-NAME, индометацина и ТЭА, неспецифического блокатора К-каналов, в наших исследованиях не отменяло полностью дилатацию брыжеечных артерий в ответ на АХ, однако у крыс с СД, независимо от количества жиров в рационе, она оказалась значительно меньшей, чем у контрольных животных. В условиях блокады механизмов, связанных с NO-, простагландинами и  $K_v$  и  $ВК_{Ca}$ -каналами, эндотелий-зависимая вазодилатация осуществляется механизмом эндотелиальной гиперполяризации, опосредованной активностью кальций-чувствительных  $K^+$ -каналов промежуточной и малой проводимости ( $IK_{Ca}$  и  $SK_{Ca}$ ) [27]. Результаты нашей работы показали, что СД у крыс приводил к снижению дилатации, обусловленной эндотелиальной гиперполяризацией, и это снижение не зависело от содержания жиров

в рационе. Снижение эффективности эндотелиальной гиперполяризации при СД показано также и в экспериментах *in vitro* [20].

## Заключение

Проведенные исследования показали, что ВЖР у самцов крыс Wistar с STZ-индуцированным СД приводил к повышению ИР, росту АД и эндотелиальной дисфункции. Избыточное потребление жиров у животных с СД усиливало снижение реактивности сосудов к действию вазодилаторных агентов по сравнению с диабетическими животными, содержащимися на стандартном рационе. ВЖР у крыс с СД вызывает нарушение как NO-зависимых механизмов вазодилатации, так и механизма эндотелиальной гиперполяризации, тогда как у животных с СД, получавших стандартный рацион, связанные с NO пути вазодилатации существенно не нарушались. ВЖР не влиял на опосредованные простагландинами пути эндотелий-зависимой дилатации артерий.

## Литература/References

- Wondmkun Y.T. Obesity, Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes: Associations and Therapeutic Implications. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020; 13: 3611–6. DOI: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S275898>
- Marzoog B.A. Recent advances in molecular biology of metabolic syndrome pathophysiology: endothelial dysfunction as a potential therapeutic target. *J Diabetes Metab Disord.* 2022; 21 (2): 1903–11. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40200-022-01088-y>
- Forouhi N.G., Misra A., Mohan V., Taylor R., Yancy W. Dietary and nutritional approaches for prevention and management of type 2 diabetes. *BMJ.* 2018; 361: k2234. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.k2234>
- Wong N.D., Sattar N. Cardiovascular risk in diabetes mellitus: epidemiology, assessment and prevention. *Nat Rev Cardiol.* 2023; 20 (10): 685–695. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-023-00877-z>
- Gvazava I.G., Rogovaya O.S., Borisov M.A., Vorotelyak E.A., Vasilev A.V. Pathogenesis of type 1 diabetes mellitus and rodent experimental models. *Acta Naturae.* 2018; 10 (1): 24–33. PMID: 29713516; PMCID: PMC5916731
- Gvazava I.G., Karimova M.V., Vasilev A.V., Vorotelyak E.A. Type 2 diabetes mellitus: pathogenic features and experimental models in rodents. *Acta Naturae.* 2022; 14 (3): 57–68. DOI: <https://doi.org/10.32607/actanaturae.11751>
- Gao L., Liu Y., Guo S., Xiao L., Wu L., Wang Z., et al. LAZ3 protects cardiac remodeling in diabetic cardiomyopathy via regulating miR-21/PPAR $\alpha$  signaling. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018; 1864 (10): 3322–38. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.07.019>
- Li J.C., Velagic A., Qin C.X., Li M., Leo C.H., Kemp-Harper B.K., et al. Diabetes attenuates the contribution of endogenous nitric oxide but not nitroxyl to endothelium dependent relaxation of rat carotid arteries. *Front Pharmacol.* 2021; 11: 585740. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.585740>
- Park Y., Capobianco S., Gao X., Falck J.R., Dellsperger K.C., Zhang C. Role of EDHF in type 2 diabetes-induced endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008; 295 (5): H1982–8. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01261.2007>
- David S.R., Lai P.P.N., Chellian J., Chakravarthi S., Rajabala R. Influence of rutin and its combination with metformin on vascular functions in type 1 diabetes. *Sci Rep.* 2023; 13 (1): 12423. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-39442-6>
- Wee C.L., Mokhtar S.S., Singh K.K.B., Yahaya S., Leung S.W.S., Rasool A.H.G. Calcitriol supplementation ameliorates microvascular endothelial dysfunction in vitamin D-deficient diabetic rats by upregulating the vascular eNOS protein expression and reducing oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev.* 2021; 2021: 3109294. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/3109294>
- Wardani G., Nugraha J., Kurnijasanti R., Mustafa M.R., Sudjarwo S.A. Molecular mechanism of fucoidan nanoparticles as protector on endothelial cell dysfunction in diabetic rats' aortas. *Nutrients.* 2023; 15 (3): 568. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu15030568>
- Makino A., Ohuchi K., Kamata K. Mechanisms underlying the attenuation of endothelium-dependent vasodilatation in the mesenteric arterial bed of the streptozotocin-induced diabetic rat. *Br J Pharmacol.* 2000; 130: 549–56. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0703354>
- Ivanova G.T. Reactivity of mesenteric arteries in the development of metabolic syndrome in rats fed on a high-fat diet. *J Evol Biochem Phys.* 2023; 59 (1): 154–64. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0022093023010131>
- Sharma M., Chan H.K., Lavilla C.A. Jr., Uy M.M., Froemming G.R.A., Okechukwu P.N. Induction of a single dose of streptozotocin (50mg) in rat model causes insulin resistance with type 2 diabetes mellitus. *Fundam Clin Pharmacol.* 2023; 37 (4): 769–78. DOI: <https://doi.org/10.1111/fcp.12892>
- Preciado-Saldaña A.M., López-Díaz J.A., Domínguez-Avila J.A., Ayala-Zavala J.F., Astiazaran-García H.F., González-Aguilar G.A., et al. Revisiting the high-fat diet/low streptozotocin prediabetic rat model: a bioanalytical adjustment. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2023; 120: 107252. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2023.107252>
- Kleinert M., Clemmensen C., Hofmann S. Animal models of obesity and diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2018; 14: 140–62. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.161>
- Alsenosy A.A., El-Far A.H., Sadek K.M., Ibrahim S.A., Atta M.S., Sayed-Ahmed A., et al. Graviola (*Annona muricata*) attenuates behavioural alterations and testicular oxidative stress induced by streptozotocin in diabetic rats. *PLoS One.* 2019; 14 (9): e0222410. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222410>
- Mediani A., Abas F., Maulidiani M., Abu Bakar Sajak A., Khatib A., Tan C.P., et al. Metabolomic analysis and biochemical changes in the urine and serum of streptozotocin-induced normal- and obese-diabetic rats. *J Physiol Biochem.* 2018; 74 (3): 403–16. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13105-018-0631-3>
- Tare M., Kalidindi R.S., Bubb K.J., Parkington H.C., Boon W.M., Li X., et al. Vasoactive actions of nitroxyl (HNO) are preserved in resistance arteries in diabetes. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol.* 2017; 390 (4): 397–408. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00210-016-1336-1>
- Punithavathi V.R., Prince P.S., Kumar R., Selvakumari J. Antihyperglycaemic, antilipid peroxidative and antioxidant effects of gallic acid on streptozotocin induced diabetic Wistar rats. *Eur J Pharmacol.* 2011; 650 (1): 465–71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.08.059>
- Wickramasinghe A.S.D., Attanayake A.P., Kalansuriya P. Biochemical characterization of high fat diet fed and low dose streptozotocin induced diabetic Wistar rat model. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2022; 113: 107144. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2021.107144>
- Han X., Zhang R., Anderson L., Rahimian R. Sexual dimorphism in rat aortic endothelial function of streptozotocin-induced diabetes: possible

involvement of superoxide and nitric oxide production. *Eur J Pharmacol.* 2014; 723: 442–50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.10.052>

24. Musial D.C., da Silva E.J.D., da Silva R.M., Miranda-Ferreira R., Lima-Landman M.T.R., Jurkiewicz A., et al. Increase of angiotensin-converting enzyme activity and peripheral sympathetic dysfunction could contribute to hypertension development in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2013; 10 (6): 498–504. DOI: <https://doi.org/10.1177/1479164113496441>

25. Jahn L.A., Logan B., Love K.M., Horton W.B., Eichner N.Z., Hartline L.M., et al. Nitric oxide-dependent micro- and macrovascular dysfunction occurs early in adolescents with type 1 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2022; 322 (2): E101–8. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00267.2021>

26. Leo C.H., Hart J.L., Woodman O.L. Impairment of both nitric oxide-mediated and EDHF-type relaxation in small mesenteric arteries from rats with streptozotocin-induced diabetes. *Br J Pharmacol.* 2011; 162 (2): 365–77. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01023.x>

27. Vanhoutte P.M., Shimokawa H., Tang E.H., Feletou M. Endothelial dysfunction and vascular disease. *Acta Physiol (Oxf).* 2009; 196 (2): 193–222. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2009.01964.x>

28. Zhao L.M., Wang Y., Yang Y., Guo R., Wang N.P., Deng X.L. Metformin restores intermediate-conductance calcium-activated K<sup>+</sup> channel- and small-conductance calcium-activated K<sup>+</sup> channel-mediated vasodilatation impaired by advanced glycation end products in rat mesenteric artery. *Mol Pharmacol.* 2014; 86 (5): 580–91. DOI: <https://doi.org/10.1124/mol.114.092874>

29. Lee H.J., Peredo H.A., Cantú S.M., Donoso A.S., Puyó A.M., Choi M.R. Effects of sodium tungstate and vanadyl sulphate on the liberation of prostanoids of the mesenteric vascular bed in diabetic rats. *Clin Investig Arterioscler.* 2018; 30 (6): 249–57. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2018.04.001>

## References

1. Wondmkun Y.T. Obesity, Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes: Associations and Therapeutic Implications // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2020. Vol. 13. P. 3611–3616. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S275898>

2. Marzoug B.A. Recent advances in molecular biology of metabolic syndrome pathophysiology: endothelial dysfunction as a potential therapeutic target // *J. Diabetes Metab. Disord.* 2022. Vol. 21, N 2. P. 1903–1911. <https://doi.org/10.1007/s40200-022-01088-y>

3. Forouhi N.G., Misra A., Mohan V., Taylor R., Yancy W. Dietary and nutritional approaches for prevention and management of type 2 diabetes // *B.M.J.* 2018. Vol. 361. P. k2234. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2234>

4. Wong N.D., Sattar N. Cardiovascular risk in diabetes mellitus: epidemiology, assessment and prevention // *Nat. Rev. Cardiol.* 2023. Vol. 20, N 10. P. 685–695. <https://doi.org/10.1038/s41569-023-00877-z>

5. Gvazava I.G., Rogovaya O.S., Borisov M.A., Vorotelyak E.A., Vasiliev A.V. Pathogenesis of Type 1 Diabetes Mellitus and Rodent Experimental Models // *Acta Naturae.* 2018. Vol. 10, N 1. P. 24–33. PMID: 29713516; PMCID: PMC5916731

6. Gvazava I.G., Karimova M.V., Vasiliev A.V., Vorotelyak E.A. Type 2 Diabetes Mellitus: Pathogenic Features and Experimental Models in Rodents // *Acta Naturae.* 2022. Vol. 14, N 3. P. 57–68. <https://doi.org/10.32607/actanaturae.11751>

7. Gao L., Liu Y., Guo S., Xiao L., Wu L., Wang Z., et al. LAZ3 protects cardiac remodeling in diabetic cardiomyopathy via regulating miR-21/PPARα signaling // *Biochim. Acta Mol. Basis Dis.* 2018. Vol. 1864, N 10. P. 3322–3338. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.07.019>

8. Li J.C., Velagic A., Qin C.X., Li M., Leo C.H., Kemp-Harper B.K., et al. Diabetes Attenuates the Contribution of Endogenous Nitric Oxide but Not Nitroxyl to Endothelium Dependent Relaxation of Rat Carotid Arteries // *Front. Pharmacol.* 2021. Vol. 11. P. 585740. doi: 10.3389/fphar.2020.585740

9. Park Y., Capobianco S., Gao X., Falck J.R., Dellsperger K.C., Zhang C. Role of EDHF in type 2 diabetes-induced endothelial dysfunction // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2008. Vol. 295, N 5. P. H1982–H1988. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01261.2007>

10. David S.R., Lai P.P.N., Chellian J., Chakravarthi S., Rajabala R. Influence of rutin and its combination with metformin on vascular functions in type 1 diabetes // *Sci. Rep.* 2023. Vol. 13, N 1. P. 12423. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-39442-6>

11. Wee C.L., Mokhtar S.S., Singh K.K.B., Yahaya S., Leung S.W.S., Rasool A.H.G. Calcitriol Supplementation Ameliorates Microvascular Endothelial Dysfunction in Vitamin D-Deficient Diabetic Rats by Upregulating the Vascular eNOS Protein Expression and Reducing Oxidative Stress. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2021. Vol. 2021. P. 3109294. <https://doi.org/10.1155/2021/3109294>

12. Wardani G., Nugraha J., Kurnijasanti R., Mustafa M.R., Sudjarwo S.A. Molecular Mechanism of Fucoidan Nanoparticles as Protector on Endothelial Cell Dysfunction in Diabetic Rats' Aortas // *Nutrients.* 2023. Vol. 15, N 3, P. 568. <https://doi.org/10.3390/nu15030568>

13. Makino A., Ohuchi K., Kamata K. Mechanisms underlying the attenuation of endothelium-dependent vasodilatation in the mesenteric arterial bed of the streptozotocin-induced diabetic rat // *Br. J. Pharmacol.* 2000. Vol. 130. P. 549–556. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0703354>

14. Ivanova G.T. Reactivity of Mesenteric Arteries in the Development of Metabolic Syndrome in Rats Fed on a High-Fat Diet // *J. Evol. Biochem. Phys.* 2023. Vol. 59, N 1. P. 154–164. <https://doi.org/10.1134/S0022093023010131>

15. Sharma M., Chan H.K., Lavilla C.A. Jr., Uy M.M., Froemming G.R.A., Okechukwu P.N. Induction of a single dose of streptozotocin (50mg) in rat model causes insulin resistance with type 2 diabetes mellitus // *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2023. Vol. 37, N 4. P. 769–778. <https://doi.org/10.1111/fcp.12892>

16. Preciado-Saldaña A.M., López-Díaz J.A., Domínguez-Avila J.A., Ayala-Zavala J.F., Astiazaran-García H.F., González-Aguilar G.A., Wall-Medrano A. Revisiting the high-fat diet/low streptozotocin prediabetic rat model: A bioanalytical adjustment // *J. Pharmacol. Toxicol. Methods.* 2023. Vol. 120. P. 107252. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2023.107252>

17. Kleinert M., Clemmensen C., Hofmann S. Animal models of obesity and diabetes mellitus // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018. Vol. 14. P. 140–162. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.161>

18. Alsenosy A.A., El-Far A.H., Sadek K.M., Ibrahim S.A., Atta M.S., Sayed-Ahmed A., et al. Graviola (*Annona muricata*) attenuates behavioural alterations and testicular oxidative stress induced by streptozotocin in diabetic rats // *PLoS One.* 2019. Vol. 14, N 9. P. e0222410. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222410>

19. Mediani A., Abas F., Maulidiani M., Abu Bakar Sajak A., Khatib A., Tan C.P., et al. Metabolomic analysis and biochemical changes in the urine and serum of streptozotocin-induced normal- and obese-diabetic rats // *J. Physiol. Biochem.* 2018. Vol. 74, N 3. P. 403–416. <https://doi.org/10.1007/s13105-018-0631-3>

20. Tare M., Kalidindi R.S., Bubb K.J., Parkington H.C., Boon W.M., Li X., et al. Vasoactive actions of nitroxyl (HNO) are preserved in resistance arteries in diabetes // *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2017. Vol. 390, N 4. P. 397–408. <https://doi.org/10.1007/s00210-016-1336-1>

21. Punithavathi V.R., Prince P.S., Kumar R., Selvakumari J. Antihyperglycaemic, antilipid peroxidative and antioxidant effects of gallic acid on streptozotocin induced diabetic Wistar rats // *Eur. J. Pharmacol.* 2011. Vol. 650, N 1. P. 465–471. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.08.059>

22. Wickramasinghe A.S.D., Attanayake A.P., Kalansuriya P. Biochemical characterization of high fat diet fed and low dose streptozotocin induced diabetic Wistar rat model // *J. Pharmacol. Toxicol. Methods.* 2022. Vol. 113. P. 107144. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2021.107144>

23. Han X., Zhang R., Anderson L., Rahimian R. Sexual dimorphism in rat aortic endothelial function of streptozotocin-induced diabetes: possible involvement of superoxide and nitric oxide production // *Eur. J. Pharmacol.* 2014. Vol. 723. P. 442–450. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.10.052>

24. Musial D.C., da Silva E.J.D., da Silva R.M., Miranda-Ferreira R., Lima-Landman M.T.R., Jurkiewicz A., et al. Increase of angiotensin-converting enzyme activity and peripheral sympathetic dysfunction could contribute to hypertension development in streptozotocin-induced diabetic rats // *Diabetes Vasc. Dis. Res.* 2013. Vol. 10, N 6. P. 498–504. <https://doi.org/10.1177/1479164113496441>

25. Jahn L.A., Logan B., Love K.M., Horton W.B., Eichner N.Z., Hartline L.M., et al. Nitric oxide-dependent micro- and macrovascular dysfunction occurs early in adolescents with type 1 diabetes // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2022. Vol. 322, N 2. P. E101–E108. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00267.2021>

26. Leo C.H., Hart J.L., Woodman O.L. Impairment of both nitric oxide-mediated and EDHF-type relaxation in small mesenteric arteries from rats with streptozotocin-induced diabetes // *Br. J. Pharmacol.* 2011. Vol. 162, N 2. P. 365–377. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01023.x>

27. Vanhoutte P.M., Shimokawa H., Tang E.H., Feletou M. Endothelial dysfunction and vascular disease // *Acta Physiol. (Oxf).* 2009. Vol. 196, N 2. P. 193–222. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2009.01964.x>

28. Zhao L.M., Wang Y., Yang Y., Guo R., Wang N.P., Deng X.L. Metformin Restores Intermediate-Conductance Calcium-Activated K<sup>+</sup> Channel- and Small-Conductance Calcium-Activated K<sup>+</sup> Channel-Mediated Vasodilatation Impaired by Advanced Glycation End Products in Rat Mesenteric Artery // *Mol. Pharmacol.* 2014. Vol. 86, N 5. P. 580–591. <https://doi.org/10.1124/mol.114.092874>

29. Lee H.J., Peredo H.A., Cantú S.M., Donoso A.S., Puyó A.M., Choi M.R. Effects of sodium tungstate and vanadyl sulphate on the liberation of prostanoids of the mesenteric vascular bed in diabetic rats // *Clin. Investig. Arterioscler.* 2018. Vol. 30, N 6. P. 249–257. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2018.04.001>

**Для корреспонденции**

Береснева Ольга Николаевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической физиологии почек НИИ нефрологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России  
 Адрес: 197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54  
 Телефон: (812) 346-39-26  
 E-mail: beresnevaolga@list.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-7532-2405>

Береснева О.Н.<sup>1</sup>, Парастаева М.М.<sup>1</sup>, Иванова Г.Т.<sup>2</sup>, Зарайский М.И.<sup>1</sup>, Богданова Е.О.<sup>1</sup>,  
 Огнев О.Г.<sup>3</sup>, Иванова А.Н.<sup>4</sup>, Кучер А.Г.<sup>1</sup>

## Постгеномные и структурные изменения в миокарде крыс Wistar, получавших рацион с высоким содержанием соли

Postgenomic and structural  
 changes in the myocardia  
 of Wistar rats fed  
 a high-salt diet

Beresneva O.N.<sup>1</sup>, Parastaeva M.M.<sup>1</sup>,  
 Ivanova G.T.<sup>2</sup>, Zarskii M.I.<sup>1</sup>,  
 Bogdanova E.O.<sup>1</sup>, Ognev O.G.<sup>3</sup>,  
 Ivanova A.N.<sup>4</sup>, Kucher A.G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук, 199034, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный аграрный университет», 196601, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>1</sup> Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, 197022, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 199034, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup> St. Petersburg State Agrarian University, 196601, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>4</sup> St. Petersburg State University, 199034, St. Petersburg, Russian Federation

**Финансирование.** Работа выполнена при финансировании Российского фонда фундаментальных исследований (грант 19-015-00221).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов.** Концепция и дизайн исследования – Береснева О.Н., Кучер А.Г.; сбор и обработка данных – Береснева О.Н., Парастаева М.М., Иванова Г.Т., Зарайский М.И., Богданова Е.О., Огнев О.Г., Иванова А.Н.; статистическая обработка данных – Береснева О.Н., Огнев О.Г.; написание текста – Береснева О.Н., Иванова Г.Т., Парастаева М.М.; редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все авторы.

**Благодарности.** В работе было использовано оборудование РЦ «Развитие молекулярных и клеточных технологий» СПбГУ.

**Для цитирования:** Береснева О.Н., Парастаева М.М., Иванова Г.Т., Зарайский М.И., Богданова Е.О., Огнев О.Г., Иванова А.Н., Кучер А.Г. Постгеномные и структурные изменения в миокарде крыс Wistar, получавших рацион с высоким содержанием соли // Вопросы питания. 2023. Т. 92, № 6. С. 73–82. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-6-73-82>

**Статья поступила в редакцию** 28.08.2023. **Принята в печать** 30.10.2023.

**Funding.** This work was supported by Russian Foundation for Basic Research (project No. 19-015-00221).

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interests.

**Contribution.** The concept and design of the study – Beresneva O.N., Kucher A.G.; data collection – Beresneva O.N., Parastaeva M.M., Ivanova G.T., Zarskii M.I., Bogdanova E.O., Ognev O.G., Ivanova A.N.; writing the text – Beresneva O.N., Ivanova G.T., Parastaeva M.M.; editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

**For citation:** Beresneva O.N., Parastaeva M.M., Ivanova G.T., Zarskii M.I., Bogdanova E.O., Ognev O.G., Ivanova A.N., Kucher A.G. Postgenomic and structural changes in the myocardia of Wistar rats fed a high-salt diet. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2023; 92 (6): 73–82. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-6-73-82> (in Russian)

**Received** 28.08.2023. **Accepted** 30.10.2023.

Высокое содержание соли в пищевом рационе – одна из причин роста артериального давления (АД) и прогрессирования сердечно-сосудистых нарушений. В ремоделировании миокарда могут участвовать различные микроРНК (миРНК), которые модулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. Однако их роль в этом процессе до конца не изучена. Дальнейших исследований требует и выявление структурных изменений в миокарде в условиях длительного потребления высокосолевого рациона.

**Цель исследования** – оценить уровни экспрессии нуклеарного фактора транскрипции  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ), миРНК-21 и структурные изменения в миокарде при длительном потреблении крысами Wistar рациона с высоким (8%) содержанием поваренной соли.

**Материал и методы.** Половозрелые самцы крыс стока Wistar с исходной массой тела  $280,5 \pm 42,7$  г были разделены на 2 группы по 10 животных. В течение 4 мес животные контрольной группы (NS) получали стандартный рацион (0,34% NaCl), животные другой группы – аналогичный высокосолевой рацион (8% NaCl) (HS). Через 4 мес у крыс измеряли систолическое АД манжеточным методом на хвосте, после препарирования оценивали индекс массы миокарда, проводили гистологическое и электронно-микроскопическое исследование миокарда, определяли уровни экспрессии миРНК-21 и NF- $\kappa\text{B}$  в миокарде.

**Результаты и обсуждение.** Потребление рациона с высоким содержанием хлорида натрия в течение 4 мес не оказывало влияния на уровень систолического АД у нормотензивных крыс Wistar, однако приводило к росту индекса массы миокарда на 25,0% ( $p < 0,05$ ). В группе HS выявлены гипертрофия кардиомиоцитов и увеличение толщины стенки артериальных сосудов. Площадь периваскулярного фиброза у крыс группы HS была почти в 1,8 раза выше, чем у животных группы NS. У животных, получавших высокосолевой рацион, повышались относительные уровни экспрессии NF- $\kappa\text{B}$  (более чем в 2 раза) и миРНК-21 (почти в 6 раз) по сравнению с контролем. Можно полагать, что негативное воздействие на сердечно-сосудистую систему высокосолевых рационов частично реализуется через NF- $\kappa\text{B}$ -ассоциированные сигнальные пути и активацию миРНК-21.

**Заключение.** Длительное использование пищевого рациона с высоким содержанием соли у крыс Wistar приводит к ремоделированию миокарда, не связанному с изменением уровня АД. При этом неблагоприятное воздействие высокого потребления соли на миокард опосредуется, в частности, постгеномными механизмами, а именно повышением уровней экспрессии NF- $\kappa\text{B}$  и миРНК-21.

**Ключевые слова:** высокосолевая диета; артериальное давление; ремоделирование миокарда; экспрессия микроРНК; нуклеарный фактор транскрипции  $\kappa\text{B}$ , крысы

*The relationship between dietary sodium, hypertension, and cardiovascular injury is far from clear. One of the important links in this process can be microRNAs that have the ability to modulate gene expression at the post-transcriptional level. However, their role in this process has not been fully studied. In addition, further studies require the identification of structural changes in the myocardium in conditions of long-term consumption of a high-salt diet.*

*The aim of the study was to evaluate the expression levels of nuclear transcription factor  $\kappa\text{B}$  (NF $\kappa\text{B}$ ), microRNA (miRNA)-21 and structural changes in the myocardium during long-term consumption of a diet containing 8% (high) sodium chloride in Wistar rats.*

*Material and methods.* 20 Wistar rats with initial body weight  $280.5 \pm 42.7$  g were divided into two equal groups. The high salt (HS) group received 8% NaCl in the diet, the control (NS) group received the standard diet (0.34% NaCl). After 4 months, systolic blood pressure was measured in rats using the cuff method on the tail; the myocardial mass index was assessed after dissection; histological and electron microscopic examination of the myocardium was performed, and the expression levels of miRNA-21 and NF $\kappa\text{B}$  in the myocardium were determined.

*Results and discussion.* Consumption of a diet high in sodium chloride for 4 months did not significantly affect the level of systolic blood pressure in normotensive Wistar rats, but led to an increase in myocardial mass index by 25.0% ( $p < 0.05$ ). In the HS group, hypertrophy of cardiomyocytes and an increase in the wall thickness of arterial vessels were revealed. The area of perivascular fibrosis in rats of the HS-group was almost 1.8 fold higher than in the NS-group. In animals of HS-group, the relative levels of expression of NF $\kappa\text{B}$  (more than 2 times) and miRNA-21 (almost 6 times) increased compared with the control. It can be assumed that the negative impact on the cardiovascular system of high-salt diets is partially realized through NF $\kappa\text{B}$ -associated signaling pathways and miRNA-21 activation.

*Conclusion.* In Wistar rats, long-term use of a high-salt diet results in myocardial remodeling that is not associated with changes in blood pressure. At the same time, the adverse effects of high salt intake on the myocardium are mediated, in particular, by postgenomic mechanisms, namely an increase in the expression levels of NF $\kappa\text{B}$  and microRNA-21.

**Keywords:** high-salt diet; blood pressure; myocardial remodeling; miRNA expression; nuclear transcription factor  $\kappa\text{B}$ ; rats

Высокое содержание соли (NaCl) в пищевом рационе является одной из причин роста артериального давления (АД) и прогрессирования сердечно-сосудистых нарушений [1, 2]. В настоящее время существенно вырос интерес к изучению морфофункциональных изменений органов и тканей, в частности миокарда, при избыточном потреблении NaCl, которые развиваются независимо от динамики АД. Несмотря на большое количество проведенных клинических наблюдений и исследований на экспериментальных моделях, конкретные механизмы ремоделирования сосудов и миокарда остаются до

конца не ясными [3–5]. Первоначально считали, что основной механизм влияния высокосолевого рациона связан с задержкой воды, что приводит к росту АД [6]. Однако полученные в последние годы данные изменили традиционные представления о механизмах влияния высокосолевой диеты на миокард. Существует мнение, что NaCl может воздействовать непосредственно на органы, приводя, в частности, к ремоделированию сосудов микроциркуляторного русла. Кроме того, морфофункциональные изменения сосудов кожи также могут стать причиной роста АД, независимо от увели-

чения объема жидкости [3]. В то же время необходимо учитывать и сложные взаимосвязи между содержанием соли в рационе, уровнем АД и изменением структуры и функции кардиоваскулярной системы. Так, в литературе имеются сведения о негативном влиянии значительного ограничения потребления натрия на организм [5], что обусловлено важной ролью данного катиона в регуляции физиологических процессов [7].

В качестве механизмов негативного влияния избытка хлорида натрия на миокард и сосуды рассматривают: профибротический эффект, опосредованный гиперэкспрессией трансформирующего фактора роста  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) и провоспалительных цитокинов [8, 9]; эндотелиальную дисфункцию, вызванную нарушением образования оксида азота [10, 11], повышение продукции эндотелина-1 [12]; ингибирование экспрессии рецепторов AT2 [13]; повреждение гликокаликса и клеток эндотелия [14]. Возможно, значительная часть этих эффектов контролируется изменением экспрессии микроРНК (миРНК) [15, 16], представляющих собой некодирующие РНК и регулирующие экспрессию генов на посттранскрипционном уровне.

Известно, что миРНК играют значительную роль в различных биологических процессах, включая клеточный цикл, пролиферацию, апоптоз, и могут оказывать как протективное, так и повреждающее воздействие. Роль различных миРНК (в том числе и миРНК-21) в процессах ремоделирования миокарда на фоне большого поступления натрия с пищей остается практически не изученной.

**Цель** исследования – оценить уровни экспрессии нуклеарного фактора транскрипции  $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ ), миРНК-21 и структурные изменения в миокарде при длительном потреблении крысами Wistar рациона с высоким (8%) содержанием поваренной соли.

## Материал и методы

Исследование выполнено на половозрелых самцах крыс стока Wistar с исходной массой тела  $280,5 \pm 42,7$  г. Животные получены из Центра коллективного пользования «Биоколлекция» Института физиологии им. И.П. Павлова РАН. Все эксперименты проведены в соответствии с принципами Базельской декларации, одобрены этической комиссией ИФ РАН (№ 03/27 от 27 марта 2023 г.) и этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Для исследования крысы были распределены на 2 группы по 10 особей в каждой. Во время эксперимента животные получали лабораторный корм (28–30 г/сут), различающийся только по содержанию NaCl. Крысы 1-й группы потребляли корм с высоким содержанием соли (8% NaCl, HS-группа). Животные 2-й (контрольной, NS) группы – стандартный пищевой рацион (ПК-120-2 по ГОСТ Р34566-2019, АО «Гатчинский ККЗ», Россия), содержащий 0,34% NaCl. Фактическая потребляемость крысами высокосолевого корма значимо не отличалась

от потребляемости корма в контрольной группе. Доступ к воде был свободным. Крыс содержали по 5 особей в клетке при температуре воздуха в помещении 20–22 °С. Световой режим поддерживали в пределах 12 ч свет/12 ч темнота. Эксперимент длился 4 мес.

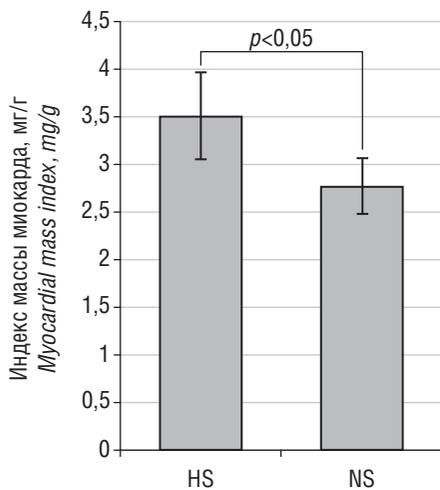
Перед началом эксперимента, а также за сутки до его окончания у бодрствующих животных измеряли систолическое артериальное давление (АД) манжеточным методом на хвосте, используя электроманометр (ELEMA, Швеция). Среднее трех последовательных измерений считали величиной АД. За несколько дней до выведения из эксперимента у крыс собирали суточную мочу, фиксировали ее объем. В образцах мочи и сыворотки крови, собранной во время выведения животных из эксперимента, определяли содержание натрия на биохимическом анализаторе Cobas E Mira (Roche Diagnostics GmbH, Германия).

После эвтаназии у крыс извлекали сердце, препарировали и рассчитывали индекс массы миокарда, мг/г) как отношение массы миокарда (мг) к массе крысы (г).

Для проведения электронно-микроскопических исследований фрагменты миокарда фиксировали в течение 4 ч в смеси 2,5% глутарового альдегида, 2% параформальдегида на 0,1 М фосфатном буфере pH 7,4. Далее материал отмывали 0,1 М фосфатным буфером, фиксировали в 1% растворе тетраоксида осмия на том же буфере в течение 1 ч и отмывали водой. Обработку фрагментов 2% ацетатом урана, обезвоживание в серии спиртов и ацетоне, пропитку эпоксидной смолой Epon EmBed проводили в автоматическом микроволновом тканевом процессоре для электронной микроскопии Leica EM AMW (Leica Microsystems GmbH, Германия). Срезы толщиной 60–70 нм изготавливали с помощью ультрамикротомов Leica EM UC6 и Leica EM UC7 и контрастировали последовательно 2% раствором ацетата урана и 3% раствором цитрата свинца. Срезы изучали с помощью просвечивающего электронного микроскопа Jeol Jem 1400 (Jeol, Япония), оснащенного камерой Olympus-SIS Veleta.

Для гистологических исследований фрагменты миокарда каждого животного помещали в формалин (pH 7,4) на 24 ч при комнатной температуре (22 °С). После стандартной обработки фрагментов (обезвоживание и пропитка) из парафиновых блоков изготавливали серийные срезы толщиной 1,5–2 мкм. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, трихром по Массону. Выраженность морфологических изменений оценивали методом количественной морфометрии в программе «Видео Тест-Морфология 5.2» (ООО «Видео-тест», Россия). В каждом препарате анализировали 10 полей зрения. Толщину кардиомиоцитов измеряли в микрометрах (окуляр  $\times 10$  и объектив  $\times 40$ ) на срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. В каждом поле зрения выполняли не менее 20 измерений. Площадь фиброза в миокарде определяли на срезах, окрашенных по Массону (при окуляре  $\times 10$ , объективе  $\times 20$ ).

Для определения относительного уровня экспрессии гена *NF $\kappa$ B* в миокарде тотальную РНК выделяли фенол-



**Рис. 1.** Индекс массы миокарда крыс, получавших диету с высоким (HS, 8%) и нормальным (NS, 0,34%) содержанием соли

**Fig. 1.** Myocardial mass index of rats fed a diet with high (HS, 8%) and normal (NS, 0.34%) salt content

хлороформным методом с помощью набора «РИБО-золь-А» согласно прилагаемой методике («АмплиСенс», Россия). Приготовление «копийной» ДНК проводили с помощью реакции обратной транскрипции в модификации для рандомизированных олигопраймеров, с использованием обратной транскриптазы M-MLV. Реакцию амплификации и детекцию результатов проводили с использованием амплификатора детектирующего ДТ-96 (ДНК-Технология, Россия). Для каждой пробы ставили по 2 отдельные реакции – для генов

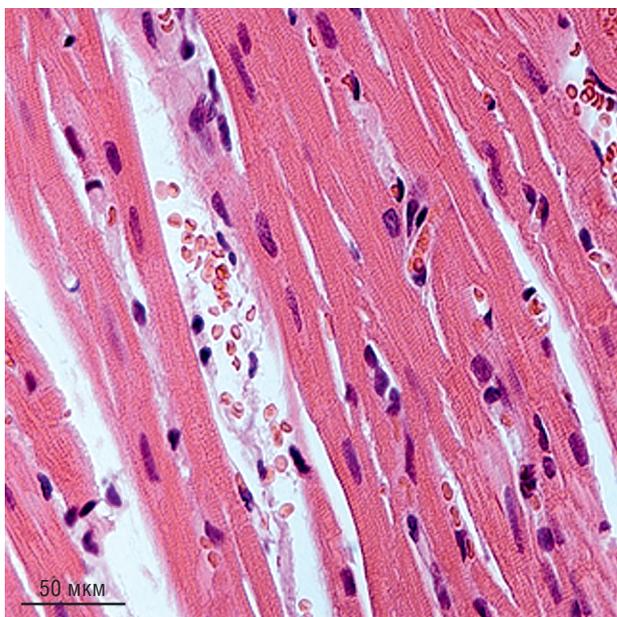
*NFκBp65* и *GAPDH* соответственно. Для ПЦР-анализа использовали реакционную смесь с интеркалирующим красителем SYBR GREEN. Последовательности используемых праймеров для определения относительного уровня экспрессии *NFκB* и *GAPDH* были следующие:

- *NFκB p65F*: 5-GTTCACAGACCTGGCATCC-3;
- *NFκB p65R*: -TGTCACCTAGGCGAGTTATAGC-3;
- *GAPD H-F*: 5-TGGAAATCCCATCACCATCT-3;
- *GAPD H-R*: -GTCTTCTGGGTGGCAGTGAT-3.

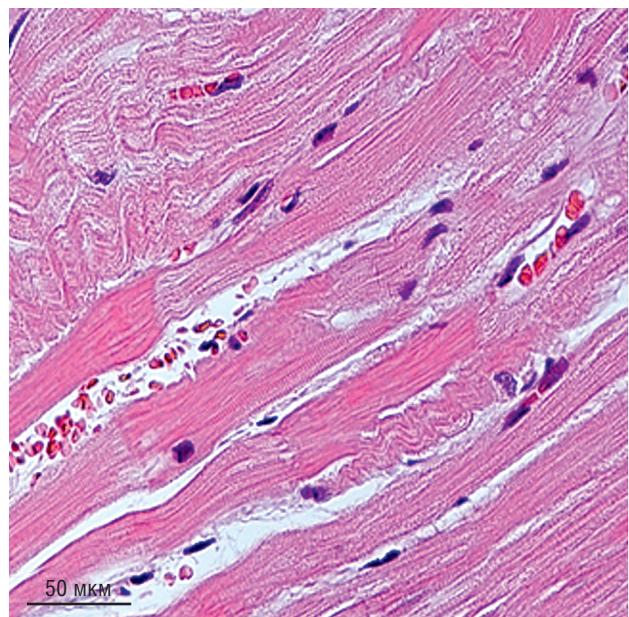
МикроРНК-21 выделяли с помощью набора miRNeasy Mini Kit (Qiagen, США). Реакцию обратной транскрипции для приготовления «копийной» ДНК проводили по технологии «Stem Loop» для исследуемой миРНК с использованием следующих праймеров: миРНК-21 – 5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACTGGATACGACTCAAC -3' и U6 – 5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACTGGATACGACAAAAA TATG-3' (рассматривали как ген сравнения). Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) проводили в присутствии интеркалирующего красителя EvaGreen для реализации протокола учета результатов в режиме реального времени на амплификаторе DTLite-4 (ДНК-Технология, Россия). В ПЦР использовали следующие праймеры: миРНК-21 – 5'-GCCCGCTAGCTTATCAGACTGATG-3' и U6 – 5'-GCGCGTCTGTAAGCGTTC-3'.

При расчетах применяли полуколичественную оценку уровня экспрессии миРНК и *NF-κB* (в относительных единицах – ОЕ) по протоколу  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  при лабораторном референте 0,09.

Статистическую обработку данных выполняли в пакете статистических программ Statistica 8. Данные представлены в виде средних значений и их стан-



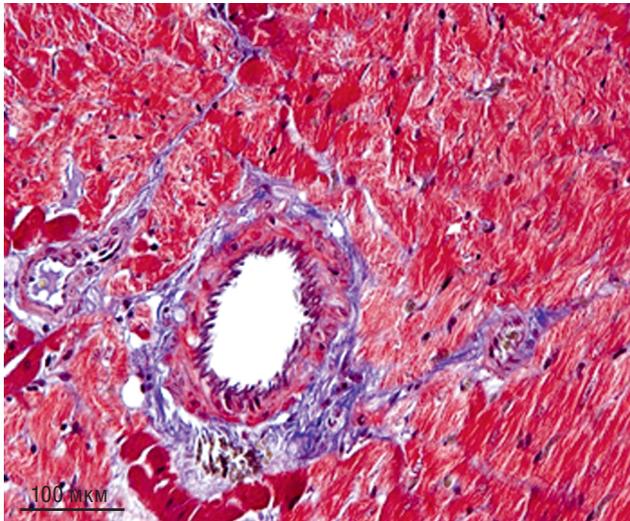
А / А



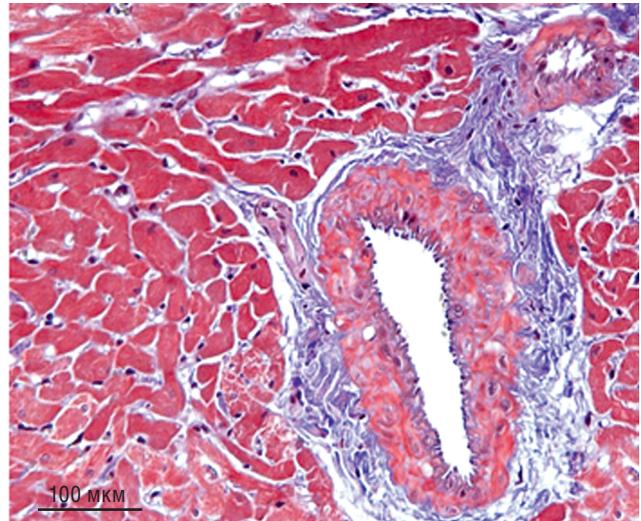
Б / В

**Рис. 2.** Микрофотографии миокарда крыс, получавших рацион с нормальным (А) и высоким (Б) содержанием соли. Окрашивание гематоксилином и эозином, ×400

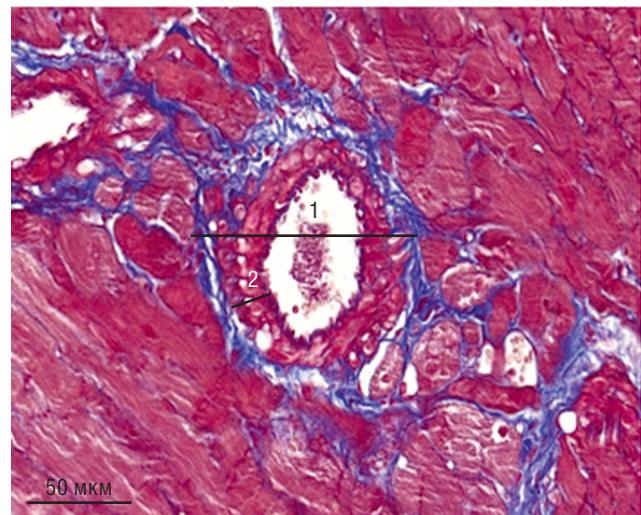
**Fig. 2.** Micrographs of the myocardium of rats fed a diet with normal (A) and high (B) salt content. Hematoxylin and eosin, ×400



А / А



Б / В



В / С

**Рис. 3.** Микрофотографии стенок сосудов и периваскулярного фиброза в миокарде крыс, получавших рацион с нормальным (А) и высоким (Б) содержанием соли. В – диаметр артерии (1) и толщина меди (2). Трихром по Массону,  $\times 400$

**Fig. 3.** Micrographs of vessel walls and perivascular fibrosis in the myocardium of rats fed normal (A) and high (B) salt diets. C – the diameter of the artery (1) and the thickness of the media (2). Masson trichrome staining,  $\times 400$

дартного отклонения ( $M \pm \sigma$ ). При проведении статистического анализа использовали *t*-критерий Стьюдента и тест Манна–Уитни. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Избыточное количество NaCl (8%) в рационе крыс не оказало значимого влияния на массу тела животных ( $370,5 \pm 32,0$  г в группе HS,  $393,0 \pm 21,4$  г в NS-группе,  $p > 0,05$ ) и систолическое АД у нормотензивных крыс Wistar. Так, в группе, получавшей высокосолевою диету, АД составляло в среднем  $134,5 \pm 8,9$  мм рт.ст., в контроле –  $134,8 \pm 5,2$  мм рт.ст. ( $p > 0,05$ ). Следует отметить, что в начале эксперимента также не выявлено значимых межгрупповых различий по данному показателю ( $129,1 \pm 7,1$  и  $122,4 \pm 8,3$  мм рт.ст. соответственно). Суточное потребление воды у животных группы HS в среднем на 33% было выше, чем в контрольной группе,

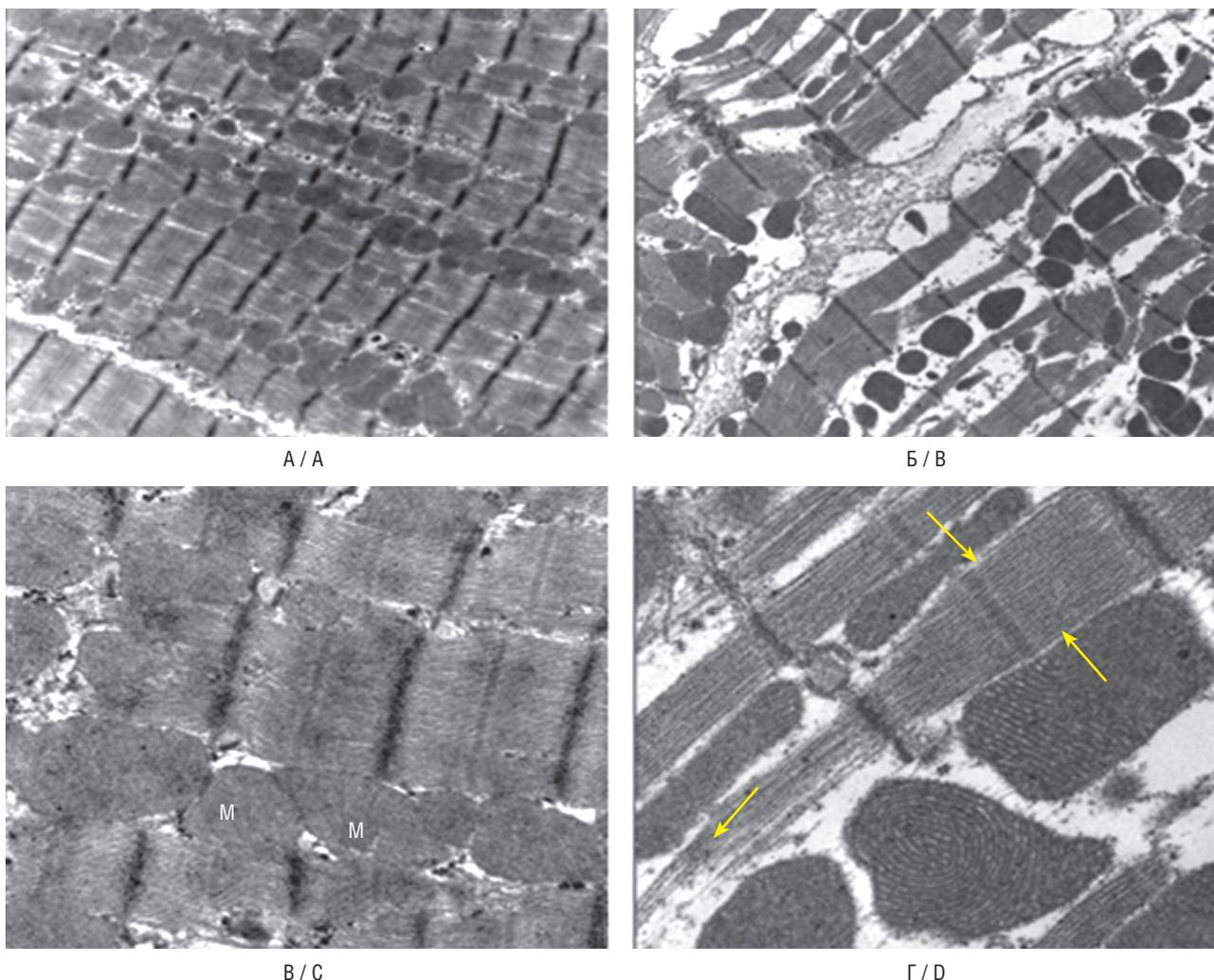
возрастали также суточный диурез ( $10,5 \pm 5,7$  против  $5,7 \pm 2,9$  мл в группе NS,  $p < 0,001$ ) и содержание натрия в моче ( $81,25 \pm 28,72$  против  $161,18 \pm 42,57$  ммоль/л в группе NS,  $p < 0,0001$ ). По содержанию натрия в сыворотке крови животных различий между группами на данном сроке эксперимента (4 мес) не наблюдалось (группа NS –  $146,2 \pm 3,9$  ммоль/л, группа HS –  $144,8 \pm 2,6$  ммоль/л,  $p > 0,05$ ). Однако у животных, получавших высокосолевою рацион, отмечено увеличение индекса массы миокарда (рис. 1).

Морфологическое исследование миокарда показало, что по сравнению с контрольной группой у животных, получавших рацион с высоким содержанием соли, были выявлены гипертрофия кардиомиоцитов (рис. 2, см. таблицу), потеря поперечной исчерченности, белковая дистрофия, умеренный межмышечный отек. В миокарде крыс данной группы наблюдались также периваскулярный фиброз и увеличение толщины стенки артерий за счет гипертрофии гладкомышечных клеток (рис. 3). Проведенный морфометрический анализ

Морфологические показатели миокарда крыс, получавших рацион с нормальным или высоким содержанием соли ( $M \pm \sigma$ )

*Morphological parameters of the myocardium of rats fed a diet with normal or high salt content ( $M \pm \sigma$ )*

Показатель <i>Indicator</i>	Группа животных / <i>Group of animals</i>		<i>p</i>
	NS (0,34% NaCl)	HS (8% NaCl)	
Толщина кардиомиоцитов, мкм / <i>Thickness of cardiomyocytes, <math>\mu\text{m}</math></i>	12,97 $\pm$ 1,53	20,28 $\pm$ 1,90	<0,001
Площадь периваскулярного фиброза, мкм <sup>2</sup> / <i>Perivascular fibrosis area, <math>\mu\text{m}^2</math></i>	8426,0 $\pm$ 3012,2	14876 $\pm$ 3803,7	<0,03
Толщина стенок сосудов, мкм / <i>Vessel wall thickness, <math>\mu\text{m}</math></i>	20,42 $\pm$ 3,53	27,61 $\pm$ 4,93	<0,01



**Рис. 4.** Репрезентативные микрофотографии ультраструктуры кардиомиоцитов крыс, получавших рацион с нормальным (А, Б) и высоким (В, Г) содержанием соли (электронная микроскопия,  $\times 3600$ )

*M* – митохондрии, стрелками отмечена дезинтеграция миофибрилл.

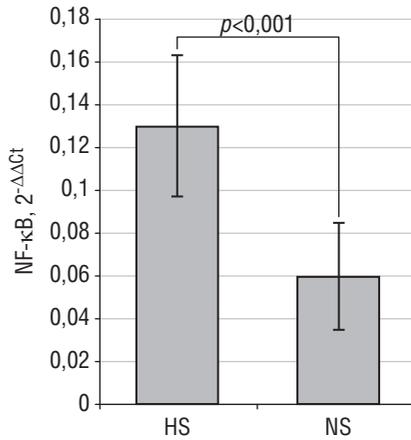
**Fig. 4.** Representative micrographs of the ultrastructure of cardiomyocytes in rats fed a diet with normal (A, B) and high (C, D) salt content (electron microscopy,  $\times 3600$ )

*M* – mitochondria, disintegration of myofibrils is marked with arrows.

показал, что площадь периваскулярного фиброза у крыс, получавших высокосолевого рацион, была почти в 1,8 раза выше, чем у животных, потреблявших стандартный корм (см. таблицу).

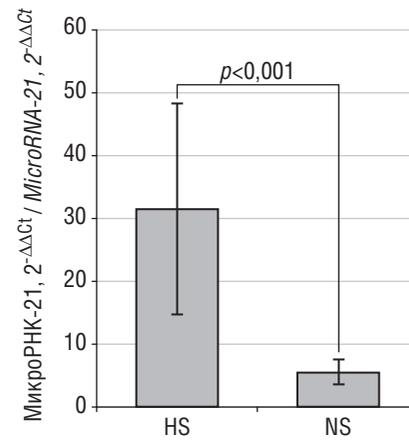
Электронно-микроскопические исследования выявили у крыс, потреблявших диету с содержанием соли

8%, набухание кардиомиоцитов с образованием вакуолей, содержащих электронно плотные включения, фестончатость сарколеммы (рис. 4В). В данной экспериментальной группе отмечены также признаки дезинтеграции (чередование тонких и толстых участков) и нарушения укладки миофибрилл. В миокарде крыс



**Рис. 5.** Относительный уровень экспрессии нуклеарного фактора транскрипции  $\kappa B$  в миокарде крыс, получавших рацион с нормальным (NS) или высоким (HS) содержанием соли

**Fig. 5.** Relative level of expression of nuclear transcription factor  $\kappa B$  in the myocardium rats, fed normal (NS) or high (HS) salt diets



**Рис. 6.** Относительный уровень экспрессии микроРНК-21 в миокарде крыс, получавших рацион с нормальным (NS) или высоким (HS) содержанием соли

**Fig. 6.** Relative level of expression of microRNA-21 in the myocardium rats, fed normal (NS) or high (HS) salt diets

контрольной группы миофибриллы лежат параллельно (рис. 4А, Б). В миокарде животных, получавших высокосолевой рацион, они располагаются рыхло и волнообразно (см. рис. 4В, Г).

В миокарде крыс, потреблявших рацион с высоким содержанием натрия, были отмечены не только структурные, но и постгеномные изменения. У животных данной группы существенно повышались относительные уровни экспрессии NF- $\kappa B$  (более чем в 2 раза; рис. 5) и миРНК-21 (почти в 6 раз; рис. 6) по сравнению с соответствующими показателями контрольных крыс.

## Обсуждение

Результаты исследования на нормотензивных крысах Wistar показали, что достаточно длительное (4 мес) потребление рациона с 8% содержанием соли не оказывало гипертензивного влияния, уровень АД значимо не отличался от показателя контрольных животных. Данный факт характерен не только для крыс, ранее он подтвержден нами для яванских макаков [17, 18]. Кроме того, представленные данные согласуются с нашими результатами, полученными на гипертензивных крысах линии SHR [19], а также с данными литературы [20]. Вероятно, сольрезистентность может встречаться и у других видов животных, а также человека. В то же время в настоящем исследовании высокое потребление поваренной соли сопровождается ремоделированием миокарда. В частности, у животных группы HS были отмечены как увеличение индекса массы миокарда, так и структурные изменения в миокарде (периваскулярный фиброз, гипертрофия кардиомиоцитов). Вероятно, ремоделирование миокарда на данном сроке эксперимента связано с вовлечением различных постгеномных механизмов, в том числе NF- $\kappa B$ -ассоциированных сигнальных путей, о чем сви-

детельствует увеличение относительного уровня экспрессии гена NF $\kappa B$  в миокарде у крыс, получавших высокосолевую диету. Интересно, что повышение экспрессии гена NF $\kappa B$  происходит не только в миокарде, но и в других тканях. Например, активация экспрессии NF $\kappa B$  была выявлена нами ранее в почках как крыс Wistar, так и спонтанно гипертензивных крыс линии SHR, получавших 2 мес рацион с высоким (8%) содержанием соли [21].

В последние годы активно обсуждается участие некоторых миРНК в патофизиологических процессах. В литературе имеются данные о том, что миРНК могут модулировать различные этапы развития фиброза [22]. В частности, это относится и к миРНК-21, которая в настоящее время наиболее изучена. Свое действие она оказывает через сигнальные пути TGF- $\beta 1$ /Smad, усиливая индуцированный TGF- $\beta 1$  эпителиально-мезенхимальный переход, т.е. способствуя повышению уровня  $\alpha$ -гладкомышечного актина и снижению уровня E-кадгерина вследствие ингибирования сигнального пути smad7/p-smad7 и дальнейшей непрямой стимуляции smad3/p-smad3 [23]. Следует отметить, что данный механизм является ведущим в активации процессов развития фиброза во многих тканях и органах, в частности в миокарде [24–26]. На данном сроке эксперимента в нашем исследовании у крыс группы HS уровень экспрессии миРНК-21 в миокарде был значительно выше, чем у крыс контрольной группы. Возможно, что и в условиях высокосолевого рациона данная миРНК принимает участие в ремоделировании миокарда. Следует иметь в виду, что миРНК-21, кроме своего профибротического действия, оказывает влияние на пролиферацию клеток различных тканей, вызывает воспаление, ангиогенез, способствует повреждению иммунной системы. Можно также предположить, что NF- $\kappa B$  опосредует активацию миРНК-21 в миокарде при высоком потреблении соли по ана-

логии с окислительным стрессом [27]. Показано, что миРНК-21 участвует в формировании фиброза в почках, при этом у пациентов с нарушением функции почек отмечается увеличение ее уровня экспрессии в плазме крови [28].

Таким образом, полученные результаты можно рассматривать как подтверждение гипотезы о том, что высокое потребление натрия хлорида с пищей приводит к ремоделированию миокарда, не связанному с повышением АД. Не исключено, что при избыточном потреблении соли изменяется также структура сосудов в миокарде, что может усиливать нарушение функции сердца. В данный момент этот вопрос остается открытым. Для его решения необходимы дальнейшие исследования, в том числе на молекулярно-генетическом уровне.

## Заключение

Длительное использование рациона с высоким содержанием соли у нормотензивных крыс приводит к ремоделированию миокарда, не связанному с изменением АД. При этом неблагоприятное воздействие высокого потребления соли на миокард опосредуется, в частности, постгеномными механизмами, а именно повышением уровней экспрессии NF-κB и миРНК-21. Таким образом, полученные результаты показывают, что организм крыс Wistar некоторое время способен поддерживать нормальный уровень АД при высоком потреблении NaCl, а изменения экспрессии миРНК-21 и NF-κB в миокарде в условиях данного эксперимента независимы от уровня АД.

## Сведения об авторах

*Береснева Ольга Николаевна (Olga N. Beresneva)* – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической физиологии почек НИИ нефрологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург, Российская Федерация)

E-mail: beresnevaolga@list.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7532-2405>

*Парастаева Марина Магрезовна (Marina M. Parastaeva)* – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической физиологии почек НИИ нефрологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург, Российская Федерация)

E-mail: marina\_parastaeva@list.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4526-8671>

*Иванова Галина Тажимовна (Galina T. Ivanova)* – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем ИФ РАН (Санкт-Петербург, Российская Федерация)

E-mail: ivanovagt@infran.ru

<https://orcid.org/0000-0003-0188-5173>

*Зарайский Михаил Игоревич (Mikhail I. Zaraiskii)* – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург, Российская Федерация)

E-mail: mzaraiski@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7605-4369>

*Богданова Евдокия Олеговна (Evdokia O. Bogdanova)* – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории биохимического гомеостаза НИИ нефрологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург, Российская Федерация)

E-mail: eudokiabogdanova@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1969-1959>

*Огнев Олег Геннадьевич (Oleg G. Ognev)* – доктор технических наук, профессор, заведующий кафедрой прикладная механика, физика и инженерная графика ФГБОУ ВО СПбГАУ (Санкт-Петербург, Российская Федерация)

E-mail: ognew.og@mail.ru

<https://orcid.org/0009-0004-0843-7597>

*Иванова Александра Николаевна (Alexandra N. Ivanova)* – специалист ресурсного центра «Развитие молекулярных и клеточных технологий» научного парка СПбГУ (Санкт-Петербург, Российская Федерация)

E-mail: alyx@bk.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7034-0962>

*Кучер Анатолий Григорьевич (Anatoly G. Kucher)* – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург, Российская Федерация)

E-mail: prof.kucher@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5616-3488>

## Литература

1. Kurtz T.W., Pravenec M., DiCarlo S.E. Mechanism-based strategies to prevent salt sensitivity and salt-induced hypertension // Clin. Sci. (Lond.). 2022. Vol. 136, N 8. P. 599–620. DOI: <https://doi.org/10.1042/CS20210566>
2. Ertuglu L.A., Eljovich F., Laffer C.L., Kirabo A. Salt-sensitivity of blood pressure and insulin resistance // Front. Physiol. 2021. Vol. 12. Article ID 793924. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.793924>

3. Kanbay M., Chen Y., Solak P., Sanders P.W. Mechanisms and consequences of salt sensitivity and dietary salt intake // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2011. Vol. 20, N 1. P. 37–43. DOI: <https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e32834122f1>
4. Mishra S., Ingole S., Jain R. Salt sensitivity and its implication in clinical practice // *Indian Heart J.* 2018. Vol. 70, N 4. P. 556–564. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2017.10.006>
5. Mente A., O'Donnell M., Yusuf S. Sodium intake and health: what should we recommend based on the current evidence? // *Nutrients.* 2021. Vol. 13, N 9. P. 3232. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13093232>
6. Maaliki D., Itani M.M., Itani H.A. Pathophysiology and genetics of salt-sensitive hypertension // *Front. Physiol.* 2022. Vol. 13. Article ID 1001434. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1001434>
7. O'Donnell M., Mente A., Alderman M.H., Brady A.J.B., Diaz R., Gupta R. et al. Salt and cardiovascular disease: insufficient evidence to recommend low sodium intake // *Eur. Heart J.* 2020. Vol. 41, N 35. P. 3363–3373. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa586>
8. Li K., Song H., Wei F., Liu D., Zhao Y., Yin H. et al. High salt intake damages myocardial viability and induces cardiac remodeling via chronic inflammation in the elderly // *Front. Cardiovasc. Med.* 2022. Vol. 9. Article ID 95269. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.95269>
9. Namai-Takahashi A., Sakuyama A., Nakamura T., Miura T., Takahashi J., Kurosawa R. et al. Xanthine oxidase inhibitor, febuxostat ameliorates the high salt intake-induced cardiac hypertrophy and fibrosis in Dahl Salt-Sensitive rats // *Am. J. Hypertens.* 2019. Vol. 32, N 1. P. 26–33. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajh/hpy143>
10. Li J., White J., Guo L., Zhao X., Wang J., Smart E.J. et al. Salt inactivates endothelial nitric oxide synthase in endothelial cells // *J. Nutr.* 2009. Vol. 139, N 3. P. 447–451. DOI: <https://doi.org/10.3945/jn.108.097451>
11. Li Y., Wu X., Mao Y., Liu C., Wu Y., Tang J. et al. Nitric oxide alleviated high salt-induced cardiomyocyte apoptosis and autophagy independent of blood pressure in rats // *Front. Cell Dev. Biol.* 2021. Vol. 9. Article ID 646575. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.646575>
12. Xiao H., Lu H., Xue Y., Jia Z., Dai M., He K., Zhao R. Deleterious effect in endothelin receptor-mediated coronary artery smooth muscle contractility in high-salt diet rats // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2023. Vol. 33, N 1. P. 234–244. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2022.10.010>
13. Gonzalez M., Lobos L., Castillo F., Galleguillos L., Lopez N.C., Michea L. High-salt diet inhibits expression of angiotensin type 2 receptor in resistance arteries // *Hypertension.* 2005. Vol. 45, N 5. P. 853–859. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000161990.98383.ad>
14. Patik J.C., Lennon S.L., Farquhar W.B., Edwards D.G. Mechanisms of dietary sodium-induced impairments in endothelial function and potential countermeasure // *Nutrients.* 2021. Vol. 13, N 1. P. 270. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13010270>
15. Zhu Q., Hu J., Wang L., Wang W., Wang Z., Li P.L. et al. Overexpression of MicroRNA-429 transgene into the renal medulla attenuated salt-sensitive hypertension in Dahl S rats // *Am. J. Hypertens.* 2021. Vol. 34, N 10. P. 1071–1077. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajh/hpab089>
16. Improta-Caria A.C., Aras M.G., Nascimento L., De Sousa R.A.L., Aras-Júnior R., Souza B.S. MicroRNAs regulating renin-angiotensin-aldosterone system, sympathetic nervous system and left ventricular hypertrophy in systemic arterial hypertension // *Biomol-ecules.* 2021. Vol. 11, N 12. P. 1771. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom11121771>
17. Орлов С.В., Береснева О.Н., Зарайский М.И., Карал-Оглы Д.Д., Парастаева М.М., Иванова Г.Т. и др. Изменения экспрессии микроРНК в моче яванских макак (*Macaca fascicularis*) при высоком потреблении поваренной соли // *Вопросы питания.* 2021. Т. 90, № 4. С. 94–102. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-94-102>
18. Kulikov A.N., Beresneva O.N., Ivanova G.T., Parastaeva M.M., Bogdanova E.O., Kayukov I.G. et al. Cardioprotective effect of soy protein on a high-salt diet in cynomolgus monkeys // *J. Evolut. Biochem. Physiol.* 2023. Vol. 59. P. 969–981. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0022093023030286>
19. Парастаева М.М., Береснева О.Н., Иванова Г.Т., Швед Н.В., Кучер А.Г., Зубина И.М. и др. Артериальная гипертензия и потребление соли: вклад в ремоделирование сердца // *Нефрология.* 2016. Т. 20, № 5. С. 97–105.
20. Grigorova Y.N., Wei W., Petrashevskaya N., Zernetkina V., Juhasz O., Fenner R. et al. Dietary sodium restriction reduces arterial stiffness, vascular TGF- $\beta$ -dependent fibrosis and marinobufagenin in young normotensive rats // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19, N 10. P. 3168. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19103168>
21. Beresneva O., Parastaeva M., Ivanova G., Zarski M., Khasun M., Kucher A. et al. Change in the level of NFkBp65 gene expression in the myocardium and kidneys of Wistar rats and spontaneously hypertensive rats (SHR) that received diet rich in NaCl // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2022. Vol. 37, suppl. 3. P. i134. DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac066.099>
22. Mirzaei H., Ferns G.A., Avan A., Mobarhan M.G. Cytokines and MicroRNA in coronary artery disease // *Adv. Clin. Chem.* 2017. Vol. 82. P. 47–70. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2017.06.004>
23. Wang J.Y., Gao Y.B., Zhang N., Wang P., Zhu Z.Y., Li J.Y. et al. MicroRNA-21 overexpression enhances TGF- $\beta$ 1-induced epithelial-to-mesenchymal transition by target smad7 and aggravates renal damage in diabetic nephropathy // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2014. Vol. 392, N 1–2. P. 163–172. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2014.05.018>
24. Yuan J., Chen H., Ge D., Xu Y., Xu H., Yang Y. et al. Mir-21 promotes cardiac fibrosis after myocardial infarction via targeting Smad7 // *Cell Physiol. Biochem.* 2017. Vol. 42, N 6. P. 2207–2219. DOI: <https://doi.org/10.1159/000479995>
25. Loboda A., Sobczak M., Jozkowicz A., Dulak J. TGF- $\beta$ 1/Smads and miR-21 in renal fibrosis and inflammation // *Mediators Inflamm.* 2016. Vol. 2016. Article ID 8319283. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/8319283>
26. Zhong X., Chung A.C., Chen H.Y., Meng X.M., Lan H.Y. Smad3-mediated upregulation of miR-21 promotes renal fibrosis // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011. Vol. 22, N 9. P. 1668–1681. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2010111168>
27. Wei C., Li L., Kim I.K., Sun P., Gupta S. NF- $\kappa$ B mediated miR-21 regulation in cardiomyocytes apoptosis under oxidative stress // *Free Radic. Res.* 2014. Vol. 48, N 3. P. 282–291. DOI: <https://doi.org/10.3109/10715762.2013.865839>
28. Fouad M., Salem I., Elhefnawy K., Raafat N., Faisal A. MicroRNA-21 as an early marker of nephropathy in patients with type 1 diabetes // *Indian J. Nephrol.* 2020. Vol. 30, N 1. P. 21–22. DOI: [https://doi.org/10.4103/ij.n.IJN\\_80\\_19](https://doi.org/10.4103/ij.n.IJN_80_19)

## References

1. Kurtz T.W., Pravenec M., DiCarlo S.E. Mechanism-based strategies to prevent salt sensitivity and salt-induced hypertension. *Clin Sci (Lond).* 2022; 136 (8): 599–620. DOI: <https://doi.org/10.1042/CS20210566>
2. Ertuglu L.A., Eljovich F., Laffer C.L., Kirabo A. Salt-sensitivity of blood pressure and insulin resistance. *Front Physiol.* 2021; 12: 793924. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.793924>
3. Kanbay M., Chen Y., Solak P., Sanders P.W. Mechanisms and consequences of salt sensitivity and dietary salt intake. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2011; 20 (1): 37–43. DOI: <https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e32834122f1>
4. Mishra S., Ingole S., Jain R. Salt sensitivity and its implication in clinical practice. *Indian Heart J.* 2018; 70 (4): 556–64. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2017.10.006>
5. Mente A., O'Donnell M., Yusuf S. Sodium intake and health: what should we recommend based on the current evidence? *Nutrients.* 2021; 13 (9): 3232. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13093232>
6. Maaliki D., Itani M.M., Itani H.A. Pathophysiology and genetics of salt-sensitive hypertension. *Front Physiol.* 2022; 13: 1001434. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1001434>
7. O'Donnell M., Mente A., Alderman M.H., Brady A.J.B., Diaz R., Gupta R., et al. Salt and cardiovascular disease: insufficient evidence to recommend low sodium intake. *Eur Heart J.* 2020; 41 (35): 3363–73. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa586>
8. Li K., Song H., Wei F., Liu D., Zhao Y., Yin H., et al. High salt intake damages myocardial viability and induces cardiac remodeling via chronic inflammation in the elderly. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 95269. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.95269>
9. Namai-Takahashi A., Sakuyama A., Nakamura T., Miura T., Takahashi J., Kurosawa R., et al. Xanthine oxidase inhibitor, febuxostat ameliorates the high salt intake-induced cardiac hypertrophy and fibrosis in Dahl Salt-Sensitive rats. *Am J Hypertens.* 2019; 32 (1): 26–33. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajh/hpy143>
10. Li J., White J., Guo L., Zhao X., Wang J., Smart E.J., et al. Salt inactivates endothelial nitric oxide synthase in endothelial cells. *J Nutr.* 2009; 139 (3): 447–51. DOI: <https://doi.org/10.3945/jn.108.097451>
11. Li Y., Wu X., Mao Y., Liu C., Wu Y., Tang J., et al. Nitric oxide alleviated high salt-induced cardiomyocyte apoptosis and autophagy independent of blood pressure in rats. *Front Cell Dev Biol.* 2021; 9: 646575. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.646575>
12. Xiao H., Lu H., Xue Y., Jia Z., Dai M., He K., Zhao R. Deleterious effect in endothelin receptor-mediated coronary artery smooth muscle contractility in high-salt diet rats. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2023; 33 (1): 234–44. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2022.10.010>

13. Gonzalez M., Lobos L., Castillo F., Galleguillos L., Lopez N.C., Michea L. High-salt diet inhibits expression of angiotensin type 2 receptor in resistance arteries. *Hypertension*. 2005; 45 (5): 853–859. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000161990.98383.ad>
14. Patik J.C., Lennon S.L., Farquhar W.B., Edwards D.G. Mechanisms of dietary sodium-induced impairments in endothelial function and potential countermeasure. *Nutrients*. 2021; 13 (1): 270. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13010270>
15. Zhu Q., Hu J., Wang L., Wang W., Wang Z., Li P.L., et al. Overexpression of MicroRNA-429 transgene into the renal medulla attenuated salt-sensitive hypertension in Dahl S rats. *Am J Hypertens*. 2021; 34 (10): 1071–7. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajh/hpab089>
16. Improta-Caria A.C., Aras M.G., Nascimento L., De Sousa R.A.L., Aras-Júnior R., Souza B.S. MicroRNAs regulating renin–angiotensin–aldosterone system, sympathetic nervous system and left ventricular hypertrophy in systemic arterial hypertension. *Biomolecules*. 2021; 11 (12): 1771. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom11121771>
17. Orlov S.V., Beresneva O.N., Zaraysky M.I., Karal-Ogly D.D., Parastaeva M.M., Ivanova G.T., et al. Urinary miRNA expression in cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*) fed high salt rations. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2021; 90 (4): 94–102. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-94-102> (in Russian)
18. Kulikov A.N., Beresneva O.N., Ivanova G.T., Parastaeva M.M., Bogdanova E.O., Kayukov I.G., et al. Cardioprotective effect of soy protein on a high-salt diet in cynomolgus monkeys. *J Evolut Biochem Physiol*. 2023; 59: 969–81. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0022093023030286>
19. Parastaeva M.M., Beresneva O.N., Ivanova G.T., Shwed N.V., Kucher A.G., Zubina I.M., et al. Arterial hypertension and salt intake: contribution to cardiac remodeling. *Nefrologiya [Nephrology]*. 2016; 20 (5): 97–105. (in Russian)
20. Grigorova Y.N., Wei W., Petrashevskaya N., Zernetkina V., Juhasz O., Fenner R., et al. Dietary sodium restriction reduces arterial stiffness, vascular TGF- $\beta$ -dependent fibrosis and marinobufagenin in young normotensive rats. *Int J Mol Sci*. 2018; 19 (10): 3168. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19103168>
21. Beresneva O., Parastaeva M., Ivanova G., Zaraiski M., Khasun M., Kucher A., et al. Change in the level of NFkBp65 gene expression in the myocardium and kidneys of Wistar rats and spontaneously hypertensive rats (SHR) that received diet rich in NaCl. *Nephrol Dial Transplant*. 2022; 37 (suppl 3): i134. DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac066.099>
22. Mirzaei H., Ferns G.A., Avan A., Mobarhan M.G. Cytokines and MicroRNA in coronary artery disease. *Adv Clin Chem*. 2017; 82: 47–70. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2017.06.004>
23. Wang J.Y., Gao Y.B., Zhang N., Wang P., Zhu Z.Y., Li J.Y., et al. MicroRNA-21 overexpression enhances TGF- $\beta$ 1-induced epithelial-to-mesenchymal transition by target smad7 and aggravates renal damage in diabetic nephropathy. *Mol Cell Endocrinol*. 2014; 392 (1–2): 163–72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2014.05.018>
24. Yuan J., Chen H., Ge D., Xu Y., Xu H., Yang Y., et al. Mir-21 promotes cardiac fibrosis after myocardial infarction via targeting Smad7. *Cell Physiol Biochem*. 2017; 42 (6): 2207–19. DOI: <https://doi.org/10.1159/000479995>
25. Loboda A., Sobczak M., Jozkowicz A., Dulak J. TGF- $\beta$ 1/Smads and miR-21 in renal fibrosis and inflammation. *Mediators Inflamm*. 2016; 2016: 8319283. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/8319283>
26. Zhong X., Chung A.C., Chen H.Y., Meng X.M., Lan H.Y. Smad3-mediated upregulation of miR-21 promotes renal fibrosis. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22 (9): 1668–81. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2010111168>
27. Wei C., Li L., Kim I.K., Sun P., Gupta S. NF- $\kappa$ B mediated miR-21 regulation in cardiomyocytes apoptosis under oxidative stress. *Free Radic Res*. 2014; 48 (3): 282–91. DOI: <https://doi.org/10.3109/10715762.2013.865839>
28. Fouad M., Salem I., Elhefnawy K., Raafat N., Faisal A. MicroRNA-21 as an early marker of nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Indian J Nephrol*. 2020; 30 (1): 21–2. DOI: [https://doi.org/10.4103/ij.n.IJN\\_80\\_19](https://doi.org/10.4103/ij.n.IJN_80_19)

**Для корреспонденции**

Гмошинский Иван Всеволодович – доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

Адрес: 109240, Российская Федерация, г. Москва,

Устьинский проезд, д. 2/14

Телефон: (495) 698-53-71

E-mail: gmosh@ion.ru

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

Шипелин В.А.<sup>1-3</sup>, Ригер Н.А.<sup>1</sup>, Тимонин А.Н.<sup>1</sup>, Гмошинский И.В.<sup>1</sup>, Никитюк Д.Б.<sup>1, 3, 4</sup>

## Влияние комплекса L-карнитина и ресвератрола на профиль цитокинов и регуляторных белков у крыс в норме и при ожирении

Effect of L-carnitine and resveratrol complex on the profile of cytokines and regulatory proteins in normal and obese rats

Shipelin V.A.<sup>1-3</sup>, Riger N.A.<sup>1</sup>, Timonin A.N.<sup>1</sup>, Gmshinski I.V.<sup>1</sup>, Nikityuk D.B.<sup>1, 3, 4</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», 109240, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский экономический университет имени Г.В. Плеханова», 117997, г. Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», 117198, г. Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> 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

<sup>1</sup> Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, 109240, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Plekhanov Russian University of Economics, 117997, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, 117198, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов.

**Вклад авторов.** Концепция исследования – Гмошинский И.В., Шипелин В.А.; сбор данных – Шипелин В.А., Ригер Н.А., Тимонин А.Н.; статистическая обработка данных – Гмошинский И.В., Шипелин В.А.; написание текста – Гмошинский И.В.; редактирование – Никитюк Д.Б.; утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все авторы.

**Для цитирования:** Шипелин В.А., Ригер Н.А., Тимонин А.Н., Гмошинский И.В., Никитюк Д.Б. Влияние комплекса L-карнитина и ресвератрола на профиль цитокинов и регуляторных белков у крыс в норме и при ожирении // Вопросы питания. 2023. Т. 92, № 6. С. 83–97. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-6-83-97>

**Статья поступила в редакцию** 09.08.2023. **Принята в печать** 30.10.2023.

**Funding.** The study had no sponsorship.

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

**Contributions.** Research concept – Gmshinski I.V., Shipelin V.A.; data collection – Shipelin V.A., Riger N.A., Timonin A.N.; statistical data processing – Gmshinski I.V., Shipelin V.A.; writing the text – Gmshinski I.V.; editing – Nikityuk D.B.; approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

**For citation:** Shipelin V.A., Riger N.A., Timonin A.N., Gmshinski I.V., Nikityuk D.B. Effect of L-carnitine and resveratrol complex on the profile of cytokines and regulatory proteins in normal and obese rats. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2023; 92 (6): 83–97. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-6-83-97> (in Russian)

**Received** 09.08.2023. **Accepted** 30.10.2023.

Хроническое воспаление в жировой ткани, периферических органах и некоторых отделах головного мозга является одним из патогенетических факторов ожирения. Применение в составе специализированных продуктов и биологически активных добавок к пище минорных биологически активных веществ пищи с противовоспалительным и гиполлипидемическим действием рассматривается как один из подходов в диетотерапии ожирения и родственных состояний.

**Цель работы** – изучение в экспериментах на крысах влияния комплексной добавки, содержащей ресвератрол и L-карнитин (добавка РК), на иммунологические показатели воспаления (профиль цитокинов и регуляторных белков) в условиях потребления сбалансированного и гиперкалорийного рациона.

**Материал и методы.** В течение 63 сут крысы-самцы линии Wistar получали стандартный сбалансированный рацион (СР) или высокоуглеводно-высокожировой рацион (ВУВЖР) с избытком общего жира и фруктозы, а также РК в низкой (25 мг на 1 кг массы тела по ресвератролу и 300 мг на 1 кг массы тела по L-карнитину) или высокой (50 и 600 мг на 1 кг массы тела соответственно) дозах. Изучали содержание лептина, грелина, цитокинов и хемокинов в сыворотке крови, лизатах белой жировой ткани (БЖТ) и селезенке, миндалевидном теле и гиппокампе головного мозга, содержание регуляторных белков Akt, IRS-1, GSK-3 $\alpha$ / $\beta$ , p70/S6, BAD, m-TOR, PTEN и S6 ribosomal protein в миндалевидном теле и гиппокампе методом мультиплексного иммуноанализа.

**Результаты.** У крыс, потреблявших РК в составе СР, снижались уровень лептина и его соотношение с грелином в сыворотке крови и БЖТ, уровни провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-12p40 и ИЛ-12p70, интерферона  $\gamma$ , хемокинов MCP-1, M-CSF, MIP-2 в БЖТ. Некоторые эффекты сильнее проявлялись при малой дозе РК, чем при большой, а также отменялись или меняли направленность у животных, получавших ВУВЖР. В миндалевидном теле головного мозга потребление РК увеличивало содержание как про-, так и противовоспалительных цитокинов; наиболее значительным было возрастание уровней ИЛ-7 у животных, получавших СР, и RANTES – у получавших ВУВЖР. В гиппокампе крыс введение в рацион РК влияло на уровни цитокинов и хемокинов незначительно. Основными мишенями действия РК в отделах головного мозга были киназа Akt-1 и субстрат инсулинового рецептора IRS-1.

**Заключение.** Комплексная биологически активная добавка РК оказывает на организм крыс гиполептинемическое действие, проявляет определенные противовоспалительные эффекты и модулирует в головном мозге ряд факторов, способных влиять на поведенческие реакции при ожирении. Однако синергического эффекта ресвератрола и L-карнитина в составе добавки не наблюдается, и эффективность ее действия снижается в условиях потребления гиперкалорийного рациона.

**Ключевые слова:** ожирение; крысы; ресвератрол; L-карнитин; цитокины; лептин; регуляторные белки; головной мозг

*Chronic inflammation in adipose tissue, peripheral organs and some compartments of the brain are among pathogenetic factors in obesity. The use of bioactive compounds with anti-inflammatory and hypolipidemic activity in the composition of specialized products and dietary supplements is considered as an approach in the diet therapy of obesity and related conditions.*

**The aim** of the research was to study the effect of a complex supplement containing resveratrol and L-carnitine (RC supplement) on the immunological parameters of inflammation (the profile of cytokines and regulatory proteins) in rats fed a balanced or hypercaloric diet.

**Material and methods.** Male Wistar rats received for 63 days a standard balanced diet (SD) or a high-carbohydrate-high-fat diet (HFCD) with an excess of total fat and fructose, as well as RC supplement at a low (25 mg/kg body weight as Res and 300 mg/kg body weight as L-Car) or high (50 and 600 mg/kg body weight, respectively) dose. The content of leptin, ghrelin, cytokines and chemokines in blood serum (BS), lysates of white adipose tissue (WAT) and spleen, amygdala and hippocampus of the brain, the content of regulatory proteins Akt, IRS-1, GSK-3 $\alpha$ / $\beta$ , p70/S6, BAD, m-TOR, PTEN and S6 ribosomal protein in the amygdala and hippocampus have been studied the by multiplex immunoassay.

**Results.** In rats that consumed RC as part of SD, there was a decrease in the levels of leptin and its ratio with ghrelin, the levels of proinflammatory cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-12p40 and IL-12p70, IFN- $\gamma$ ) in BS and WAT, chemokines (MCP-1, M-CSF, MIP-2) in WAT. Some of these effects were more pronounced at a low dose of RC than at a large dose, and some of them were also canceled or changed in direction in animals treated with HFCD. In the amygdala, RC consumption increased the content of both pro- and anti-inflammatory cytokines; the most significant was the increase in IL-7 levels in animals fed SD, and RANTES in animals fed HFCD. In the hippocampus of rats, the RC intake had an insignificant effect on the levels of cytokines and chemokines. Akt-1 kinase and the substrate of the insulin receptor IRS-1 were the main targets of RC action in the regions of the brain.

**Conclusion.** The complex dietary supplement RC exerted a hypoleptinemic effect, revealed certain anti-inflammatory effects and modulated a number of the brain factors influencing behavioral responses in obesity. However, the synergistic effect of resveratrol and L-carnitine in the composition of the supplement wasn't not observed, and the effectiveness of its action decreased in conditions of a hypercaloric diet consumption.

**Key words:** obesity; rats; resveratrol; L-carnitine; cytokines; leptin; regulatory proteins; brain

Хроническое воспаление в жировой ткани [1, 2], печени [3] и в некоторых отделах переднего и среднего мозга [4, 5] является одним из патогенетических факторов алиментарного ожирения. Применение минорных биологически активных веществ (БАВ) пищи рассматривается в качестве полезного вспомогательного средства в диетотерапии ожирения и родственных состояний.

Использование таких продуктов в дополнение к редуцированной по общей калорийности, жиру и сахарам диете позволяет достичь таких эффектов, как снижение чувства голода, повышение физической активности, что способствует улучшению комплаентности к основному лечению и лучшему закреплению его результатов [6]. В числе БАВ с противовоспалительным и гиполлипидеми-

ческим действием внимание привлекают ресвератрол (Рес, транс-3,5,4'-тригидроксистильбен) и L-карнитин [L-KAP, (3R)-3-гидрокси-4-триметиламмоний-бутаноат].

Ресвератрол, содержащийся в красном вине, ревене, чернике, кожце красного винограда, арахисе и в других видах растительной продукции, показал способность к нормализации метаболических и функциональных показателей на *in vivo* моделях ожирения у грызунов и в клинических наблюдениях [7, 8]. Рес влияет на иммунную функцию, участвуя в регуляции активности иммунных клеток и синтезе цитокинов и хемокинов [9, 10]. На молекулярном уровне его главной мишенью являются сиртуин-1 (Sirt1), НАД-зависимая деацетилаза белков, действующая главным образом на гистоны и играющая важную роль в эпигенетической регуляции экспрессии генов [11]. Рес может непосредственно взаимодействовать с молекулой Sirt1, оказывая аллостерическое действие на ее активность [12], либо влияет опосредованно через систему АМФ-активируемой протеинкиназы [13]. Посредством этих воздействий Рес может подавлять экспрессию толл-подобных рецепторов (TLR) и генов провоспалительных цитокинов [14], а также ингибировать сборку NLRP3-инфламмосомы [15]. Несмотря на то, что Рес при поступлении с пищей обладает сравнительно низкой биодоступностью [16], он способен проникать через гематоэнцефалический барьер, где может оказывать нейропротекторное действие [17, 18] за счет влияния на экспрессию регуляторных молекул сигнального пути инсулина, участвующих в регуляции воспаления нервной ткани [19].

L-карнитин представляет собой условно эссенциальный нутриент, выполняющий функцию транспорта жирных кислот в митохондрии в ансамбле с карнитинацилтрансферазами I и II типа [20]. Его влияние на экспрессию генов липидного обмена связывается с регуляцией уровня свободных жирных кислот (СЖК) [21], опосредующих свое действие через систему активируемых пероксисомным пролифератором рецепторов PPAR- $\alpha$  и PPAR- $\gamma$  [22]. Благодаря этим эффектам L-KAP оказывает противовоспалительное и нейропротекторное действие [23, 24].

Поскольку воздействие Рес и L-KAP, как следует из вышеизложенного, направлено на различающиеся молекулярные мишени, возникает вопрос о том, насколько эффективно применение комбинации этих БАВ в составе специализированных функциональных пищевых продуктов и биологически активных добавок (БАД) к пище. В литературе имеется небольшое число работ, посвященных исследованию комбинированного воздействия на организм БАВ различной природы. В исследованиях, выполненных на модели как нормальных животных, так и в условиях острой интоксикации четыреххлористым углеродом, показано, что различные полифенольные соединения, такие как рутин и гесперидин, куркумин и кверцетин могут оказывать как синергическое, так и аддитивное действие на экспрессию антиоксидантных ферментов печени [25, 26]. Благоприятные эффекты Рес в сочетании с флавоно-

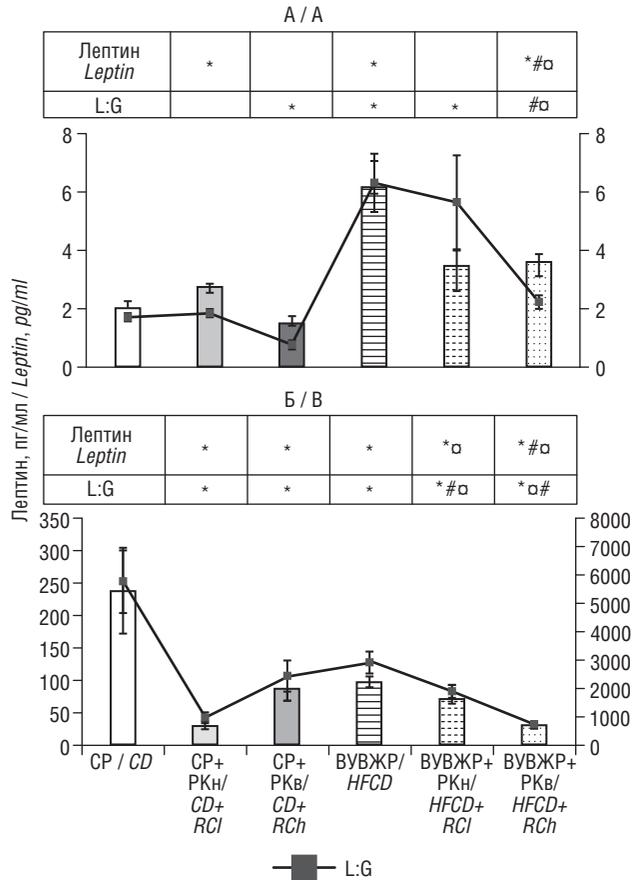
идами из растительных экстрактов при артериальной гипертензии охарактеризованы в клиническом исследовании [27]. Вместе с тем информация об эффектах Рес и L-KAP при их совместном введении в отношении процессов адипогенеза и системного воспаления при ожирении в доступной литературе не была нами обнаружена.

В связи с этим **целью** настоящей работы стало изучение влияния комплексной БАД, содержащей Рес и L-KAP, на профиль адипокинов, цитокинов и регуляторных белков в периферических органах и головном мозге крыс в норме и при индуцированном рационом ожирении.

## Материал и методы

Эксперимент проведен на 48 самцах крыс аутбредной линии Wistar, полученных из питомника филиала «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России в возрасте 8 нед с исходной массой тела  $160 \pm 9$  г ( $M \pm m$ ). Порядок ухода, содержания, эвтаназии и экспериментальных процедур соответствовали международным руководствам по надлежащей лабораторной практике [28] и ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами». Дизайн эксперимента был одобрен Комитетом по этике ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (протокол № 4 от 20.04.2017).

После 7-дневного карантина крысы были разделены на 6 групп по 8 особей. Средняя масса тела в сформированных группах достоверно не различалась (данные представлены в [29]). Крысы 1-й группы получали полусинтетический сбалансированный рацион (далее – СР) по AIN93M с некоторыми модификациями [30] и очищенную обратным осмосом питьевую воду, 2-й группы – СР с включением комплексной добавки, содержащей Рес и L-KAP (далее – РК) в расчетных суточных дозах 25 и 300 мг на 1 кг массы тела соответственно (низкая доза добавки, далее – РКн), 3-й группы – СР с включением РК в дозах 50 и 600 мг на 1 кг массы тела по Рес и L-KAP соответственно (высокая доза добавки, далее – РКв), 4-й группы – высокоуглеводный высокожировой рацион (ВУВЖР) с повышенным до 30% по массе сухих веществ содержанием жира (в форме смеси 1:1 рафинированного кукурузного масла и свиного лярда) и заменой питьевой воды на 20% раствор фруктозы, 5-й группы – ВУВЖР с РКн, 6-й группы – ВУВЖР с РКв. Использовали Рес (DSM, Голландия), торговая марка resVida<sup>®</sup>, 98% чистоты по данным ВЭЖХ и L-KAP (WIRUD, Германия), >98% чистоты по данным ВЭЖХ. Крыс содержали по 2 особи в клетках из поликарбоната при температуре  $21 \pm 1$  °С и режиме освещения 12/12 ч. Продолжительность кормления составила 63 сут. Для поддержания постоянства потребляемой дозы удельное содержание РК в корме при необходимости корректировали в соответствии с его фактически потребляемым количеством.



**Рис. 1.** Содержание лептина (гистограмма) и его соотношения с грелином (график) в плазме крови (А) и лизатах белой жировой ткани (Б) крыс ( $M \pm m$ )

Здесь и на рис. 2–5: статистически значимое отличие ( $p < 0,05$ ) согласно тесту Манна–Уитни от показателя: \* – контрольной (1-й) группы; # – группы на ВУВЖР (4-й), □ – соответствующей группы на контрольном рационе. Число крыс по группам с 1-й по 6-ю соответственно 7, 8, 8, 7, 6 и 7.

**Fig. 1.** The content of leptin (histogram) and its ratio with ghrelin (graph) in blood plasma (A), white adipose tissue lysates (B) of rats ( $M \pm m$ )

The difference is significant,  $p < 0,05$ , Mann–Whitney U-test: \* – with the control (1<sup>st</sup>) group; # – with the group HFCD (4<sup>th</sup>); □ – with the corresponding group on the control diet. The number of rats in groups from the 1<sup>st</sup> to the 6<sup>th</sup> respectively 7, 8, 8, 7, 6, 7.

Крыс выводили из эксперимента на 64-е сутки путем декапитации под эфирной анестезией. Образцы органов и тканей (селезенка, белая жировая ткань, миндалевидное тело и гиппокамп головного мозга) отбирали стерильными хирургическими инструментами из нержавеющей стали, охлажденными до +2 °C на льду и немедленно замораживали до исследования при -70 °C. Для приготовления тканевых лизатов замороженную при -70 °C ткань смешивали с 0,1 M Na фосфатным буфером pH 7,4 в соотношении 1:10, гомогенизировали в стеклянном гомогенизаторе Поттера–Эльвейема с тefлоновым пестиком в течение 10 циклов при 900 об/мин и центрифугировали при 12 000 об/мин в течение 15 мин при 4 °C. Надосадок (постмитохондриальную фракцию) использовали для анализа.

Для определения уровня цитокинов [интерлейкина (ИЛ) 1 $\alpha$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, интерферона  $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ), фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), ИЛ-12p40, ИЛ-12p70, ИЛ-13, ИЛ-17A], хемокинов [GM-CSF, G-CSF, MCP-1, M-CSF, MIP-1 $\alpha$  (CCL3), MIP-2, MIP-3 $\alpha$ , RANTES (CCL5), VEGF], а также адипокинов (лептин, грелин) в плазме, тканях и структурах головного мозга использовали мультиплексный коммерческий набор Bio-Plex Pro™ Rat Cytokine 23-Plex Assay, дополненный реагентами: Bio-Plex Pro™ Rat Cytokine IL-12p40 Set, Bio-Plex Pro™ Rat Cytokine MIP-2 Set, Bio-Plex Pro™ Rat Diabetes Ghrelin SET и Bio-Plex Pro™ Rat Diabetes Leptin SET (Bio-Rad Laboratories, Inc., США). Содержание регуляторных белков Akt (Ser473), BAD (Ser136), GSK-3 $\alpha/\beta$  (Ser21/Ser9), IRS-1 (Ser636/Ser639), mTOR (Ser2248), p70 S6 kinase (Thr389), PTEN (Ser380), S6 ribosomal protein (Ser235/Ser236) в гиппокампе и миндалевидном теле головного мозга определяли с использованием полного коммерческого набора Bio-Plex Pro™ Cell Signaling Akt Panel, 8-plex (Bio-Rad Laboratories, Inc., США). Все измерения проводили на мультиплексном анализаторе Luminex 200 (Luminex Corporation, США) по технологии xMAP с использованием программного обеспечения Luminex xPONENT Version 3.1. Содержание всех анализируемых молекул в крови выражали в пикограммах на миллилитр плазмы, в тканях – в пикограммах на миллилитр лизата, полученного, как указано выше.

Статистическую обработку данных проводили с использованием трехфакторного дисперсионного анализа ANOVA, непараметрического критерия Манна–Уитни в качестве post-hoc тестов. Значимость различия долевых показателей проверяли согласно многомерному критерию  $\chi^2$  Пирсона. Различия принимали за достоверные при вероятности принятия нуль-гипотезы  $p < 0,05$ .

## Результаты

### Развитие индуцированного рационом ожирения

В ходе всего периода кормления экспериментальными рационами крысы всех групп постоянно прибавляли в массу тела, имели нормальный внешний вид; заболеваемость и гибель животных не выявлена. Данные о прибавках массы тела, массе внутренних органов и жировой ткани были подробно представлены в предыдущей публикации [29]. У крыс 2-й (CP+PKн) и 6-й (ВУВЖР+PKв) групп наблюдалась воспроизводящаяся тенденция к снижению средней массы тела по сравнению, соответственно, с 1-й и 4-й группами, не получавшими добавки. Фактором, оказывавшим достоверное влияние на массу тела животных на протяжении кормления, был состав основного рациона (CP или ВУВЖР);  $p < 0,05$  ANOVA по фактору «рацион». Крысы, получавшие ВУВЖР, потребляли с ним в день в 1,3–1,5 раза больше энергии, чем животные, получавшие CP; добавка PK в обеих дозах существенно не влияла на удельное энергопотребление. У крыс, получавших ВУВЖР, отмечалось достоверное

Таблица 1. Содержание цитокинов, хемокинов и адипокинов в миндалевидном теле головного мозга крыс ( $M \pm m$ , пг/мл лизата)Table 1. Content of cytokines in the amygdala of rats ( $M \pm m$ , pg/ml lysate)

Цитокин Cytokine	Группа животных / Group of animals						Влияющий фактор Influencing Factor
	1. CP CD n=7	2. CP+PKн SD+RCI n=8	3. CP+PKв SD+RCh n=8	4. ВУВЖР CD n=7	5. ВУВЖР+PKн HFCD+RCI n=6	6. ВУВЖР+PKв HFCD+RCh n=7	
ИЛ-1 $\alpha$ / IL-1 $\alpha$	2,44 $\pm$ 0,34 <sup>3, 6</sup>	2,79 $\pm$ 0,82	3,49 $\pm$ 0,39 <sup>1</sup>	2,60 $\pm$ 0,59	2,57 $\pm$ 0,36	4,27 $\pm$ 0,66 <sup>1</sup>	S
ИЛ-2 / IL-2	54,9 $\pm$ 3,6 <sup>3, 4, 6</sup>	71,8 $\pm$ 7,5	87,0 $\pm$ 10,1 <sup>1</sup>	69,8 $\pm$ 5,4 <sup>1</sup>	61,1 $\pm$ 6,9 <sup>6</sup>	87,7 $\pm$ 9,0 <sup>1, 5</sup>	S
ИЛ-4 / IL-4	3,46 $\pm$ 0,52 <sup>3, 6</sup>	4,49 $\pm$ 0,58	5,82 $\pm$ 0,43 <sup>1</sup>	4,38 $\pm$ 0,73	4,92 $\pm$ 0,52	6,38 $\pm$ 0,98 <sup>1</sup>	S
ИЛ-6 / IL-6	15,7 $\pm$ 1,3 <sup>3</sup>	22,6 $\pm$ 2,6	24,8 $\pm$ 2,0 <sup>1, 6</sup>	19,3 $\pm$ 2,8	15,2 $\pm$ 1,5	17,8 $\pm$ 1,7 <sup>3</sup>	D, D $\times$ S
ИЛ-7 / IL-7	0,13 $\pm$ 0,05 <sup>2-6</sup>	0,37 $\pm$ 0,10 <sup>1, 3</sup>	0,79 $\pm$ 0,18 <sup>1, 2</sup>	0,53 $\pm$ 0,10 <sup>1</sup>	0,37 $\pm$ 0,11 <sup>1, 6</sup>	0,89 $\pm$ 0,21 <sup>1, 5</sup>	S
ИЛ-10 / IL-10	3,15 $\pm$ 0,47 <sup>3</sup>	5,10 $\pm$ 0,75 <sup>5</sup>	5,42 $\pm$ 0,71 <sup>1</sup>	4,64 $\pm$ 0,66	2,91 $\pm$ 0,40 <sup>2</sup>	3,98 $\pm$ 0,71	D $\times$ S
ИЛ-12p70 / IL-12p70	1,99 $\pm$ 0,26 <sup>3, 6</sup>	3,11 $\pm$ 0,59	3,80 $\pm$ 0,53 <sup>1</sup>	2,99 $\pm$ 0,66	2,75 $\pm$ 0,26	4,10 $\pm$ 0,55 <sup>1</sup>	S
ИЛ-17A / IL-17A	4,76 $\pm$ 0,50 <sup>3</sup>	7,28 $\pm$ 0,90 <sup>5</sup>	8,77 $\pm$ 0,88 <sup>1</sup>	7,80 $\pm$ 1,42	4,49 $\pm$ 0,38 <sup>2</sup>	6,94 $\pm$ 1,14	D $\times$ S
ИЛ-18 / IL-18	82 $\pm$ 8 <sup>3, 6</sup>	109 $\pm$ 12	122 $\pm$ 10 <sup>1</sup>	99 $\pm$ 21	86 $\pm$ 8 <sup>6</sup>	123 $\pm$ 13 <sup>1, 5</sup>	S
ИФН- $\gamma$ / IFN- $\gamma$	2,29 $\pm$ 0,17 <sup>2, 3, 5</sup>	3,70 $\pm$ 0,54 <sup>1</sup>	4,12 $\pm$ 0,47 <sup>1</sup>	3,13 $\pm$ 0,51	3,95 $\pm$ 0,58 <sup>1</sup>	3,57 $\pm$ 0,50	S
ФНО $\alpha$ / TNF- $\alpha$	18,4 $\pm$ 1,5 <sup>2, 3</sup>	28,7 $\pm$ 3,0 <sup>1</sup>	31,9 $\pm$ 3,7 <sup>1</sup>	26,6 $\pm$ 4,9	19,6 $\pm$ 2,6	24,0 $\pm$ 3,2	D $\times$ S
G-CSF ( $\times 10^3$ )	68 $\pm$ 14 <sup>3, 6</sup>	96 $\pm$ 11	126 $\pm$ 19 <sup>1</sup>	89 $\pm$ 18	120 $\pm$ 27	132 $\pm$ 14 <sup>1</sup>	S
GRO/KC	1,46 $\pm$ 0,34 <sup>6</sup>	1,89 $\pm$ 0,95	3,28 $\pm$ 0,74	2,02 $\pm$ 0,73 <sup>1, 6</sup>	3,04 $\pm$ 0,76	4,99 $\pm$ 1,14 <sup>1, 4</sup>	S
MIP-3 $\alpha$	0,35 $\pm$ 0,05 <sup>2-4, 6</sup>	0,61 $\pm$ 0,09 <sup>1</sup>	0,77 $\pm$ 0,07 <sup>1</sup>	0,63 $\pm$ 0,10 <sup>1</sup>	0,47 $\pm$ 0,05	0,70 $\pm$ 0,09 <sup>1</sup>	S, D $\times$ S
RANTES	65,6 $\pm$ 7,9	68,3 $\pm$ 16,9	79,9 $\pm$ 10,7	63,7 $\pm$ 13,9 <sup>6</sup>	86,2 $\pm$ 16,2	130,9 $\pm$ 23,6 <sup>4</sup>	S
VEGF	0,83 $\pm$ 0,19 <sup>3, 5, 6</sup>	1,52 $\pm$ 0,46	2,16 $\pm$ 0,34 <sup>1</sup>	1,78 $\pm$ 0,48	1,42 $\pm$ 0,11 <sup>1</sup>	2,44 $\pm$ 0,28 <sup>1</sup>	S
Лептин / Leptin	15,7 $\pm$ 2,7 <sup>3</sup>	30,4 $\pm$ 5,1	37,8 $\pm$ 4,1 <sup>1</sup>	29,0 $\pm$ 6,7	19,6 $\pm$ 2,0	25,2 $\pm$ 4,6	D'S
Лептин/грелин Leptin/ghrelin	3,26 $\pm$ 0,65 <sup>3, 4</sup>	4,89 $\pm$ 0,48	5,38 $\pm$ 0,34 <sup>1</sup>	5,82 $\pm$ 0,60 <sup>1</sup>	4,03 $\pm$ 0,56	4,36 $\pm$ 0,69	D'S

Примечание. Здесь и в табл. 2: надстрочные индексы – номера групп, различие с которыми достоверно ( $p < 0,05$ , U-тест Манна-Уитни). Факторы (ANOVA,  $p < 0,05$ ): D – рацион/diet; S – добавка (supplement); D $\times$ S – сочетание двух факторов.

Note. Here and in Table 2: superscripts – numbers of groups, the difference with which is significant ( $p < 0,05$ , Mann-Whitney U-test).

Factors (ANOVA,  $p < 0,05$ ): D – diet; S – supplement; D $\times$ S – a combination of two factors.

возрастание относительной суммарной массы паховой и забрюшинной белой жировой ткани, межлопаточной бурой жировой ткани, печени и снижение относительной массы легких ( $p < 0,05$ , ANOVA по фактору «рацион» во всех этих случаях). Потребление РК не оказывало достоверного влияния на эти показатели. Биохимический анализ сыворотки крови показал возрастание уровня глюкозы, триглицеридов, альбумина, билирубина, снижение содержания мочевины, холестерина общего и в составе липопротеинов высокой плотности у крыс, получавших ВУВЖР, по сравнению с контролем. Добавка РК не оказывала влияния на эти показатели, но вызывала достоверное возрастание отношения активности печеночных аспарагиновой и аланиновой трансаминаз (АСТ/АЛТ, [31]) у животных, получавших ВУВЖР. Таким образом, потребление ВУВЖР соответствует у крыс-самцов Wistar развитию фенотипа ожирения, причем добавление к рациону РК в использованных дозах оказывает на него минимальное воздействие, хотя и сопровождается признаками усиления катаболизма.

#### Анализ соотношения лептин/грелин

Как следует из данных рис. 1А, у крыс, получавших ВУВЖР, статистически значимо повышены по сравнению с показателями крыс на CP уровни лептина и соотношение лептин/грелин (L:G) в плазме крови

( $p < 0,001$ , ANOVA по фактору «рацион» для обоих показателей). При этом у животных, получавших РКв вместе с ВУВЖР, уровень лептина и L:G достоверно снижались по сравнению с показателями группы без добавки. При потреблении РКв вместе с CP достоверно снижалось только L:G, а у потреблявших РКн отмечено небольшое, но статистически значимое повышение уровня лептина. В лизатах жировой ткани наибольшие содержание лептина и L:G, напротив, отмечались у крыс, получавших CP. Как потребление ВУВЖР, так и добавки РК сопровождалось статистически значимым снижением этих показателей ( $p < 0,05$ , ANOVA по факторам «рацион», «добавка» и «рацион-добавка» во всех случаях).

#### Уровни цитокинов и хемокинов в периферических органах и тканях

В сыворотке крови у крыс, потреблявших ВУВЖР, по сравнению с группой CP отмечался статистически значимый рост концентрации ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-12p40 и ИЛ-12p70, MCP-1, GM-CSF и RANTES, соотношения ИЛ-10/ИЛ-17A, а также тенденция к увеличению уровня ИЛ-10, GM-CSF и MIP-1 $\alpha$  (рис. 2). Концентрация остальных изученных цитокинов существенно не менялась. В результате потребления РК вместе с CP дозозависимо возрастало содержание ИЛ-2, а при низкой дозе (PKн) – также GM-CSF, MCP-1, MIP-1 $\alpha$ , MIP-2 и RANTES.

Таблица 2. Содержание цитокинов и хемокинов в гиппокампе головного мозга крыс ( $M \pm m$ , пг/мл лизата)

Table 2. Content of cytokines in the hippocampus of rats ( $M \pm m$ , pg/ml lysate)

Цитокин Cytokine	Группа животных / Group of animals						Влияющий фактор Influencing Factor
	1. CP CD n=7	2. CP+PKн SD+RCI n=8	3. CP+PKв SD+RCh n=8	4. ВУВЖР CD n=7	5. ВУВЖР+PKн HFCD+RCI n=6	6. ВУВЖР+PKв HFCD+RCh n=7	
ИЛ-2 / IL-2	4,73±0,36	4,87±0,66	4,57±0,32 <sup>6</sup>	5,96±0,47	5,89±0,67	5,51±0,29 <sup>3</sup>	D
ИЛ-4 / IL-4	0,416±0,059	0,358±0,070	0,457±0,060	0,543±0,057 <sup>5</sup>	0,399±0,031 <sup>4</sup>	0,402±0,049	–
ИЛ-7 / IL-7	0,008±0,007 <sup>5</sup>	0,012±0,004	0,010±0,005	0,023±0,007	0,023±0,005 <sup>1</sup>	0,013±0,003	D
ИЛ-13 / IL-13	9,79±0,75 <sup>5</sup>	11,92±1,60	12,54±1,28	8,07±1,50	8,69±0,91 <sup>1</sup>	11,61±1,06	–
ИЛ-17А / IL-17А	0,216±0,046 <sup>5,6</sup>	0,254±0,048	0,293±0,039	0,328±0,037	0,335±0,027 <sup>1</sup>	0,361±0,039 <sup>1</sup>	D
ИЛ-18 / IL-18	6,97±0,63 <sup>4</sup>	8,34±0,71	7,42±0,49	8,95±0,18 <sup>1</sup>	8,43±0,56	8,62±0,51	D
G-CSF	0,068±0,014 <sup>4</sup>	0,096±0,011	0,126±0,019	0,089±0,018 <sup>1</sup>	0,120±0,027	0,132±0,014	–
MIP-1α	1,61±0,41	1,21±0,31 <sup>5</sup>	1,92±0,39	1,94±0,52	2,48±0,59 <sup>2</sup>	2,73±0,65	D
VEGF	0,042±0,013 <sup>4,5</sup>	0,079±0,016	0,100±0,023	0,132±0,004 <sup>1</sup>	0,127±0,024 <sup>1</sup>	0,095±0,026	D

Уровни ФНО $\alpha$ , ИЛ-12p70, М-CSF под влиянием РК у этих животных снижались, причем более выражено при высокой (РКв) дозе. Потребление ВУВЖР приводило к отмене эффектов РК в отношении ИЛ-2, GM-CSF, MCP-1, MIP-1 $\alpha$ , ФНО $\alpha$  и RANTES, частичному сохранению для ИЛ-12p70, М-CSF и MIP-2. Помимо этого, у крыс, получавших ВУВЖР, добавка РК снижала уровень ИЛ-1 $\alpha$  (в случае потребления CP аналогичный эффект был недостоверным), ИЛ-12p40 и ИЛ-4 (последнее – только при низкой дозе). Как следует из данных, представленных на рис. 2, добавление РК в ВУВЖР крыс возвращало практически к нормальным значениям уровни ИЛ-12p40 и ИЛ-12p70, ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-4, MIP-2 (последние 2 только при низкой дозе, РКн), а также соотношение ИЛ-10/ИЛ-17А. Аналогичная нормализация содержания ИЛ-2, ИЛ-10 и GM-CSF отмечалась на уровне тенденции.

В лизатах жировой ткани изменения в профилях цитокинов, вызываемые потреблением крысами ВУВЖР, были менее выражены и включали снижение содержания М-CSF, MCP-1 и MIP-2; аналогичное влияние на уровни ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-12p70 было недостоверным (рис. 3). Введение РК в состав CP приводило к снижению в жировой ткани содержания ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-12p40, ИЛ-12p70, ИЛ-17А, MCP-1, MIP-2, М-CSF и повышению RANTES, причем только для ИЛ-4, ИЛ-12p40, ИЛ-17А и MIP-2 этот эффект был дозозависимым. Соотношение ИЛ-10/ИЛ-17А возрастало под влиянием РК монотонно, но недостоверно. У крыс, получавших ВУВЖР, влияние РК на уровни ИЛ-2, ИЛ-10, ИЛ-12p70, ИЛ-17А отменялось, для ИЛ-12p40 сохранялось в низкой дозе; для ИЛ-4 становилось недостоверным, для MIP-2 эффект менял направление на противоположное ( $p < 0,05$ , ANOVA по фактору «рацион–добавка»). Какого-либо нормализующего действия РК на уровни цитокинов в жировой ткани у крыс, получавших ВУВЖР, выявить не удалось, за исключением, возможно, MIP-2А.

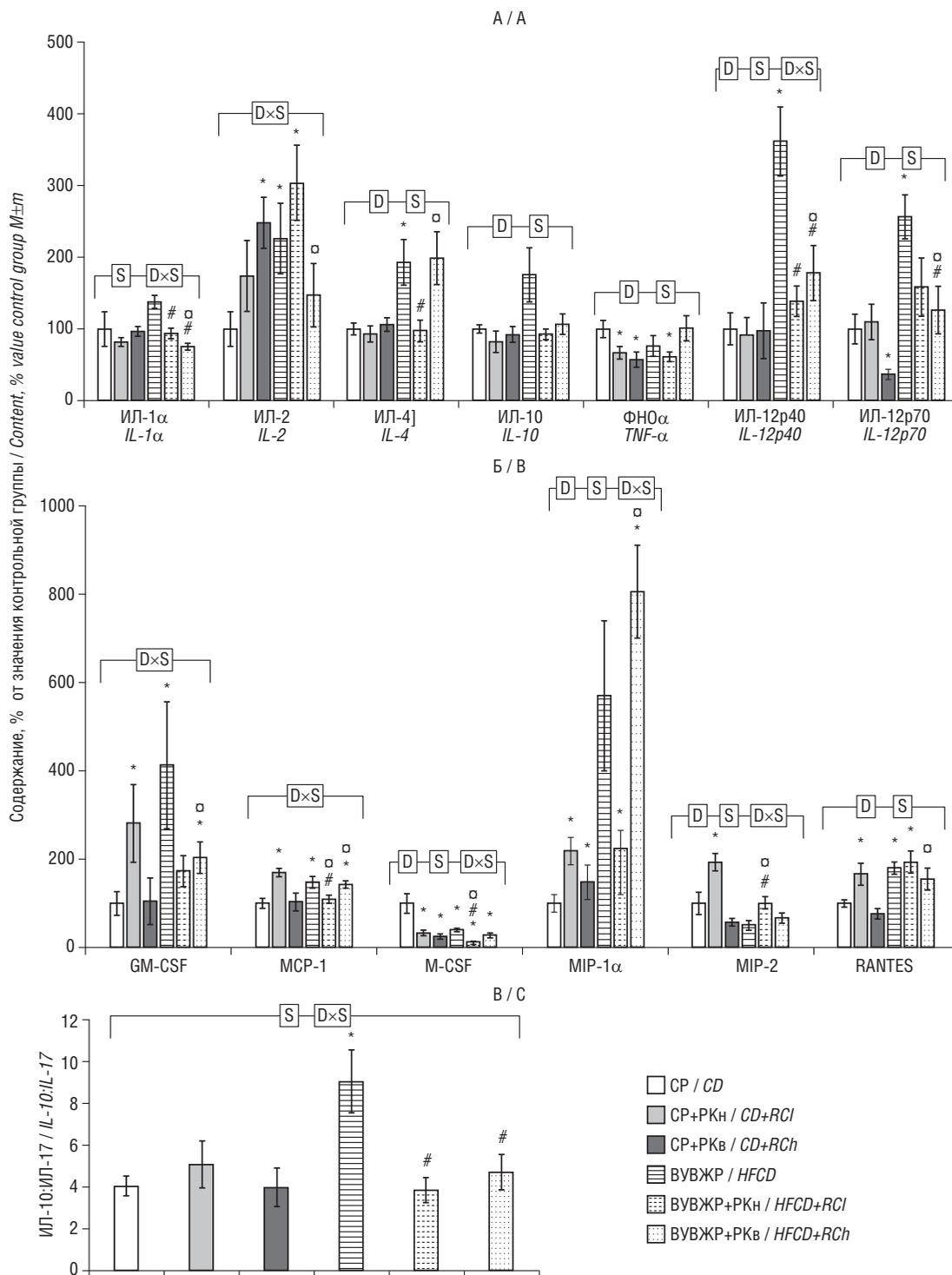
В лизатах селезенки потребление ВУВЖР сопровождалось статистически значимым ( $p < 0,05$ ) сниже-

нием в сравнении с контролем содержания ИЛ-12p40, тенденции к росту уровней GM-CSF, MCP-1; уровни остальных цитокинов изменялись недостоверно (рис. 4). У крыс, получавших CP, добавка РК дозозависимо снижала продукцию ИЛ-12p40, повышала GM-CSF, MCP-1 и, в небольшой степени, MIP-3 $\alpha$ . Продукция ИЛ-5, ИФН- $\gamma$  снижалась, а ФНО $\alpha$  возрастала только при низкой дозе (РКн). Под влиянием потребления РКн у животных, получавших ВУВЖР, в селезенке достоверно снижались количества ИЛ-5 и ИФН- $\gamma$ , а при высокой дозе (РКв) – ИЛ-12p70. Эффект РК в отношении ИЛ-12p40, GM-CSF и, возможно, ИЛ-4 на фоне потребления ВУВЖР отменялся либо менял направление ( $p < 0,05$ , ANOVA по фактору «рацион–добавка»). Признаков нормализации под влиянием РК профиля цитокинов в селезенке крыс, получавших ВУВЖР, не выявлено.

#### Уровни цитокинов и хемокинов и регуляторных белков в отделах головного мозга

В миндалевидном теле головного мозга (табл. 1) крыс, получавших ВУВЖР, возрастали по сравнению с контролем уровни ИЛ-2, ИЛ-7; MIP-3 $\alpha$ , GRO/KC и отношение L:G, при том что уровень собственно лептина повышался недостоверно. Содержание остальных цитокинов, хемокинов и грелина (данные для него не показаны) изменялось также статистически незначимо.

Под влиянием РК в высокой дозе у крыс, получавших CP, в миндалевидном теле головного мозга отмечались значительные сдвиги в профиле цитокинов, а именно: возрастало содержание ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-12p70, ИЛ-17А, ИЛ-18; ИФН- $\gamma$ , ФНО $\alpha$ , MIP-3 $\alpha$ , VEGF, G-CSF и лептина, а также соотношение L:G. При этом у животных, получавших ВУВЖР, выраженность этих эффектов была, по-видимому, меньшей, так как не подтверждались статистически при парном сравнении с 4-й группой, не снабжавшейся добавкой. Эффект повышения GRO/KC под действием РК был, напротив, наиболее выражен у крыс, получавших ВУВЖР. Эффект РК в отношении ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-10, ИЛ-17А, ФНО $\alpha$ ,



**Рис. 2.** Концентрация цитокинов и хемокинов в плазме крови крыс (пг/мл плазмы)

А, Б – в процентах от значения для контрольной (CP) группы; В – безразмерное соотношение уровней интерлейкинов 10 и 17А. Здесь и на рис. 3–5: различие достоверно,  $p < 0,05$ , критерий Манна–Уитни: \* – с контрольной (CP) группой; # – с группой ВУВЖР; □ – с соответствующей группой, получавшей CP. Горизонтальные скобки – влияние достоверно,  $p < 0,05$ , трехфакторный дисперсионный анализ (ANOVA), со стороны факторов «рацион» (D), «добавка» (S) и их сочетания (D×S) для охватываемого диапазона значений.

**Fig. 2.** The content of cytokines (pg/ml) in the blood plasma of rats

A, B – content expressed as % of the value for the control (SD) group; C – dimensionless ratio of the levels of IL-10 to IL-17A. Designations: the difference is significant,  $p < 0,05$ , Mann–Whitney U-test: \* – with the control (SD) group; # – with the HFCD group; □ – with the corresponding group receiving SD. Horizontal brackets – the effect is significant,  $p < 0,05$ , three-way analysis of variance (ANOVA), on the part of the factors “diet” (D), “supplement” (S) and their combinations (D×S) for the covered range of values.

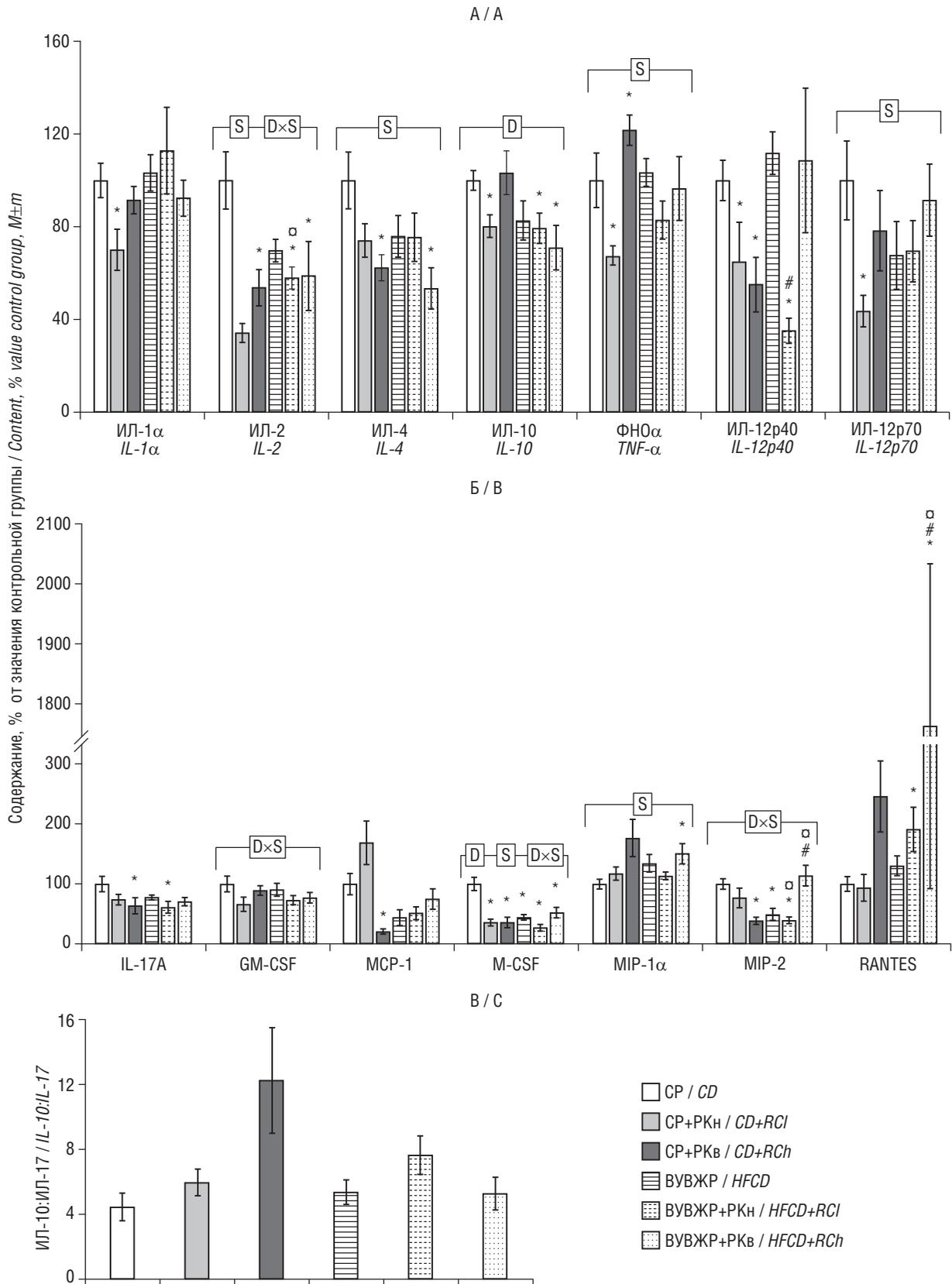


Рис. 3. Содержание цитокинов в лизатах белой жировой ткани крыс, пг/мл лизата

А, Б – в процентах от значения для контрольной группы; В – безразмерное соотношение уровней интерлейкинов 10 и 17А.

Fig. 3. The content (pg/ml) of cytokines in the lysates of white adipose tissue of rats

A, B – expressed as % of the value for the control group; C – dimensionless ratio of the levels of interleukins-10 and 17A.

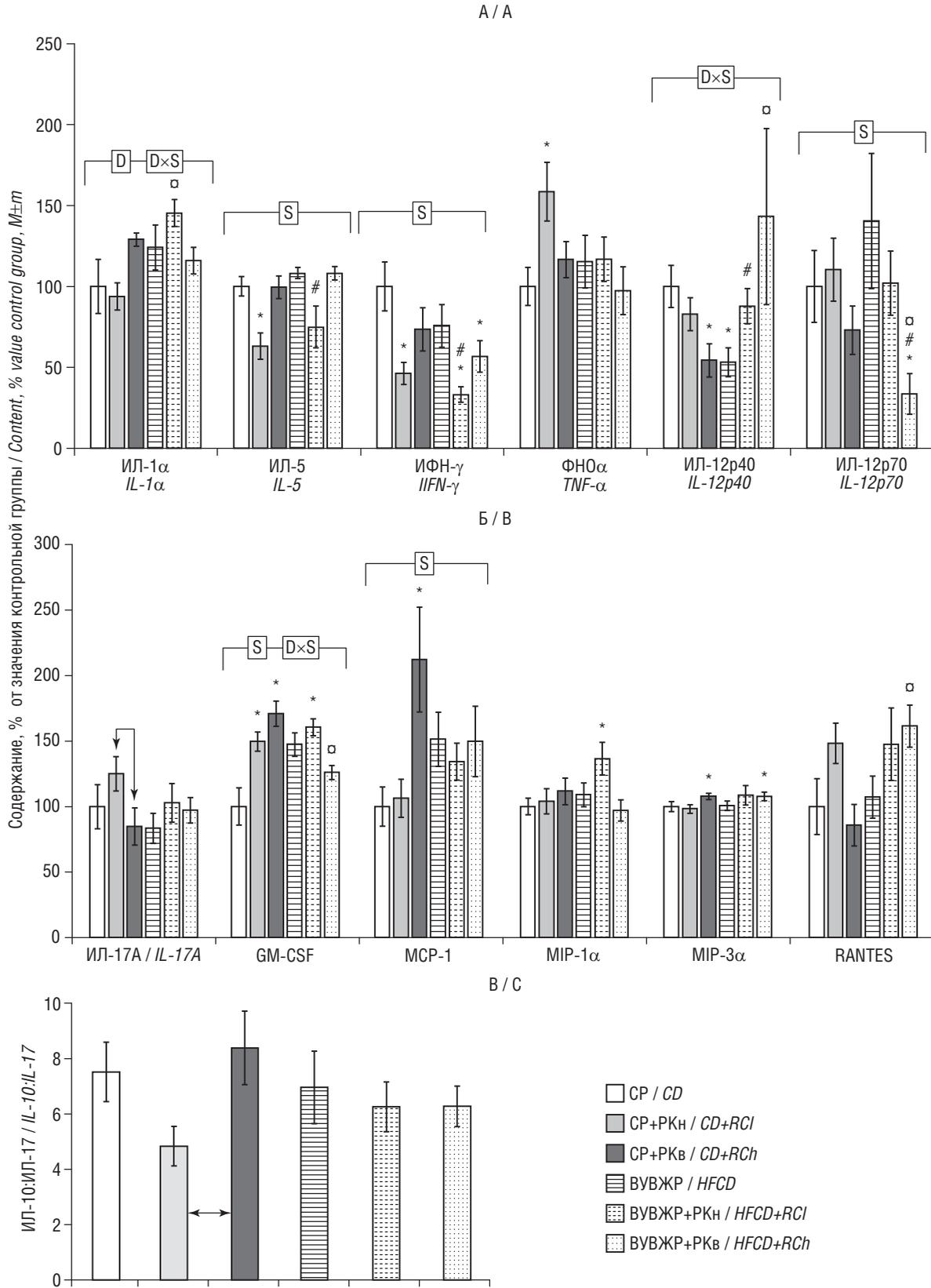
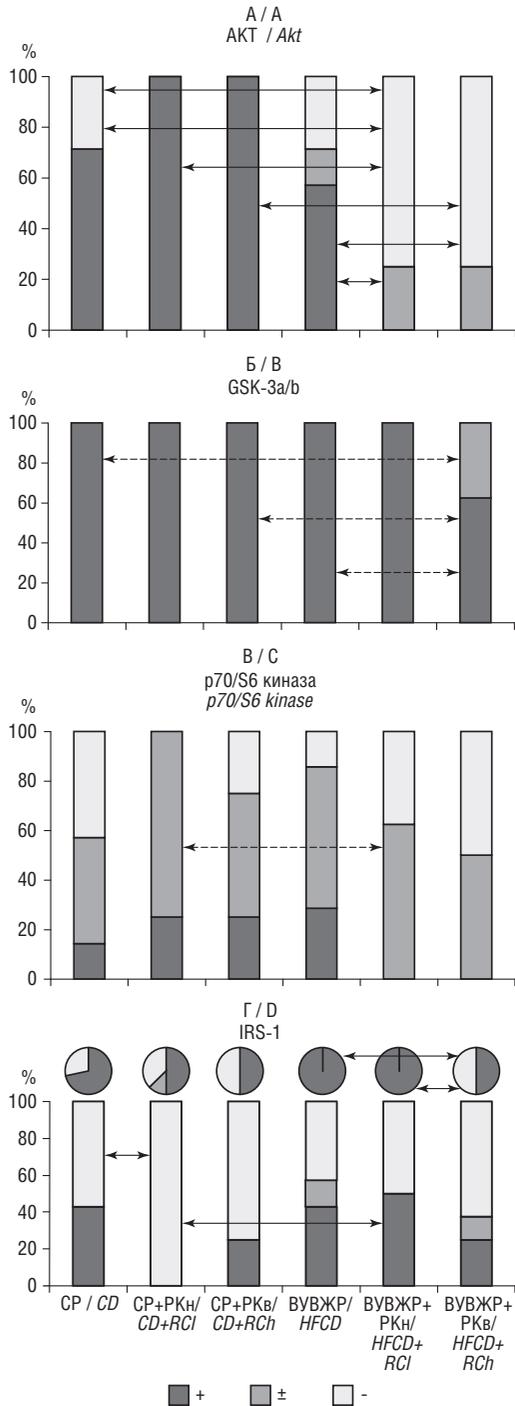


Рис. 4. Содержание цитокинов в лизатах селезенки крыс, пг/мл лизата

А, Б – в процентах от значения для контрольной группы; В – безразмерное соотношение уровней интерлейкинов 10 и 17А.

Fig.4. The content in of cytokines in rat spleen, pg/ml lysate

A, B – expressed in % of the value for the control group; C – dimensionless ratio of the levels of interleukins-10 to 17A.



**Рис. 5.** Экспрессия регуляторных белков Akt (А), GSK-3a/b (Б), p70/S6 kinase (В) и IRS-1 (Г) в миндалевидном теле (гистограммы) и гиппокампе (секторные диаграммы) головного мозга крыс

Полуколичественный анализ, приведено число высокопозитивных (+), низкопозитивных (±) и негативных (-) проб в процентах. Стрелки: различие достоверно,  $p < 0,05$ , критерий  $\chi^2$  Пирсона. Пунктирные стрелки: то же,  $p < 0,1$ .

**Fig. 5.** Expression of regulatory proteins Akt (A), GSK-3a/b (B), p70/S6 kinase (C), and IRS-1 (D) in the amygdala (histograms) and hippocampus (pie charts) of the rat brain

Semi-quantitative analysis, the number of high positive (+), low positive (±) and negative (-) samples is given in %. Arrows: significant difference,  $p < 0.05$ , Pearson's  $\chi^2$  test. Dashed arrows: the same,  $p < 0.1$ .

MIP-3 $\alpha$  и L:G проявлялся, по-видимому, только при потреблении добавки с CP, а в условиях кормления ВУВЖР отменялся. При этом только у крыс, получавших ВУВЖР, в отличие от находившихся на CP, при высокой дозе добавки (PKb) отмечался рост уровня RANTES.

В гиппокампе крыс (табл. 2) влияние как типа рациона, так и приема РК на содержание большинства цитокинов и хемокинов было менее выраженным. При потреблении ВУВЖР отмечалось статистически значимое возрастание уровней ИЛ-18, G-CSF и VEGF и в сравнении с контролем. Уровень VEGF возрастал при этом более чем в три раза. Содержание остальных цитокинов, хемокинов, а также лептина и грелина в гиппокампе не ответило на избыток потребляемых с рационом жира и фруктозы. Добавка РК не оказывала статистически значимого влияния на содержание цитокинов и хемокинов в гиппокампе.

Полуколичественные данные о содержании регуляторных белков в гиппокампе и миндалевидном теле головного мозга представлены на рис. 5. В результате добавления РК к ВУВЖР в миндалевидном теле крыс, получавших этот рацион, снижалась частота выявления Akt и, в виде тенденции, GSK-3a/b (при потреблении РКb) и p70/S6 киназы (при потреблении РКн); при этом у крыс, получавших CP, под влиянием РКн снижалось содержание IRS-1. В гиппокампе единственным регуляторным белком, ответившим на потребление РК, был также IRS-1, экспрессия которого достоверно снижалась при высокой дозе добавки РК у крыс, получавших ВУВЖР. Для остальных изученных регуляторных белков, включая BAD, m-TOR, PTEN и S6 ribosomal protein (данные не показаны), эффектов со стороны как рациона, так и добавки не выявлено.

## Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о разнообразном и неоднозначном влиянии комплексной БАД РК на уровни цитокинов, хемокинов, адипокинов и регуляторных белков, характеризующих состояние воспаления как в отделах головного мозга, так и в периферических органах.

Известно, что L-KAP и Pес могут модулировать обмен глюкозы и облегчать воспалительные проявления, обусловленные метаболическими расстройствами [32, 33]. Было описано несколько механизмов, объясняющих влияние Pес и L-KAP на основные метаболические каскады. Во-первых, Pес может активировать экспрессию Sirt1, увеличивающего расход энергии и контролирующего гликемический профиль. Во-вторых, Pес увеличивает уровень экспрессии переносчика глюкозы 4 (GLUT4), регулирующего потребление глюкозы клетками. В-третьих, Pес, так же как и L-KAP, способствует активации Akt и, в-четвертых, активирует AMP-зависимую протеинкиназу и таким образом оказывает влияние на механизмы регуляции инсулинзависимого сигнального пути и чувствительности клеточных рецеп-

торов к инсулину и лептину [34, 35]. В свете этих данных можно было предположить, что за счет влияния на сходные механизмы Pес и L-KAP в составе комплексного продукта будут обладать способностью редуцировать проявления окислительного стресса при ожирении, контролировать уровни глюкозы и триглицеридов и облегчать проявления хронического вялотекущего воспаления на тканевом уровне. Действительно, как следует из полученных нами данных, если у крыс, потреблявших ВУВЖР, в сыворотке крови повышался уровень лептина и его соотношения с грелином, потребление РК вызывало снижение этих показателей. Это согласуется с данными о наличии у Pес гиполептинемического действия [36], в то время как влияние второго компонента добавки – L-KAP – на уровень лептина в настоящее время считается недоказанным [37].

В жировой ткани, где, по-видимому, сосредоточена преобладающая часть лептин-продуцирующих клеток, удельное содержание этого адипокина было наибольшим у крыс, получавших контрольный рацион, а в результате потребления ВУВЖР оно снижалось. Данный, на первый взгляд, парадоксальный результат может быть вызван тем, что экспрессия и секреция лептина адипоцитами подавляется свободными насыщенными жирными кислотами [38], уровень которых в жировой ткани при диет-индуцированном ожирении повышен вследствие интенсификации липолиза [39]. Примечательно, однако, что даже на таком фоне у животных, которых кормили ВУВЖР, в жировой ткани отмечалось снижение содержания лептина под влиянием РК в высокой дозе, аналогично тому, как это имело место для его уровней в сыворотке крови.

Эффекты РК в отношении уровней цитокинов и хемокинов свидетельствуют о наличии противовоспалительного действия, особенности проявления которого, однако, различались у животных, находящихся на сбалансированном и гиперкалорийном рационах. Так, только у крыс, получавших СР, отмечалось снижение в сыворотке крови уровня ФНО $\alpha$ , одного из наиболее важных провоспалительных цитокинов, продукция которого подавляется под влиянием Pес, по данным клинических наблюдений [40]. В жировой ткани снижение количества ФНО $\alpha$  отмечалось только при низкой дозе добавки РК, а в лизате селезенки в этом случае содержание ФНО $\alpha$  даже увеличивалось. Эти противоречивые эффекты могут быть связаны с различиями во влиянии Pес на продукцию цитокинов клетками разных типов, включая лимфоциты, макрофаги и клетки эндотелия [10]. К числу других потенциально противовоспалительных эффектов РК относится снижение содержания ИЛ-12p40 и его гетеродимерной формы ИЛ-12p70 в сыворотке крови, жировой ткани и селезенке, ИЛ-1 $\alpha$  в сыворотке крови и жировой ткани, MCP-1 и MIP-2 $\alpha$  в жировой ткани, ИФН- $\gamma$  в селезенке. Часть этих эффектов проявлялась только при низкой дозе РК либо отменялась у животных, получавших ВУВЖР. Сниженные уровни M-CSF, являющегося маркером активации адипогенеза [41], были характерны для сыворотки крови

и жировой ткани только у крыс, получавших РК вместе с СР; потребление ВУВЖР приводило к отмене этого эффекта для жировой ткани. Обращение эффекта РК на фоне потребления ВУВЖР отмечалось и для уровня в сыворотке хемокина GM-SCF, играющего важную роль в воспалении жировой ткани. Можно предположить, что неоднозначность в наблюдающихся воздействиях РК может быть связана с поступлением в организм высоких доз L-KAP, вследствие чего возможно (особенно на фоне потребления избытка жира с ВУВЖР) повышение уровней его форм, ацилированных остатками жирных кислот, которые обладают способностью активировать сигнальные пути NF- $\kappa$ B, ответственные за выработку провоспалительных цитокинов макрофагами [42].

Выявленные различия между эффектами комплексной добавки РК в отношении продукции цитокинов и хемокинов при ее поступлении вместе с СР и ВУВЖР могут быть связаны с влиянием на иммунные эффекторный клетки свободных насыщенных жирных кислот. Они, как известно, стимулируют провоспалительные механизмы аналогично действию липополисахаридов посредством активации TLR4-зависимых сигнальных путей и повышенной продукции провоспалительных цитокинов [43]. Это способно создать стойкий воспалительный фон, не позволяющий проявиться ряду противовоспалительных эффектов комплексной добавки. Кроме того, следует учитывать, что снижающаяся на фоне ожирения чувствительность к инсулину с нарушением связи в цепи инсулин  $\rightarrow$  рецептор инсулина  $\rightarrow$  субстрат рецептора (IRS) приводит к дерегуляции синтеза цитокинов и адипокинов, что и наблюдается в группах животных, получавших ВУВЖР (см. табл. 1–2, рис. 1–5).

Влияние добавки РК на уровни противовоспалительных цитокинов, включая ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, было разнонаправленным в сыворотке крови, жировой ткани и селезенке. При этом только у крыс, получавших ВУВЖР, потребление БАД приводило к снижению соотношения ИЛ10/ИЛ-17 в сыворотке крови, что свидетельствовало об уменьшении относительной активности Treg клеток в сравнении с популяцией Th17 хелперных клеток. Процесс развития ожирения может положительно коррелировать с продукцией ИЛ-17, так как этот цитокин оказывает непосредственное влияние на рост и созревание жировых клеток. При этом наблюдается достоверный сдвиг активности от Th2 (ИЛ-4-продуцентов) и регуляторных T клеток (Tregs) в сторону Th1 (ИФН- $\gamma$ -продуцентов). По данным [44], такой сдвиг может неблагоприятным образом усиливать накопление липидов в печени, что и наблюдалось в нашем предыдущем исследовании у крыс, получавших РК в составе ВУВЖР [29].

В миндалевидном теле головного мозга крыс, потреблявших СР, добавка РК приводила к дозозависимому увеличению содержания большинства как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов и хемокинов. Это связано в первую очередь с двойственным действием компонентов комплексной добавки, которые в зависимости от полученных доз и концент-

раций в крови способны оказывать как противовоспалительное влияние, так и активировать провоспалительные сигнальные пути в астроцитах, микроглии, нейронах и резидентных клетках иммунной системы, мигрирующих в структуры головного мозга [45]. В отличие этого, в гиппокампе крыс, получавших ВУВЖР, отмечено по сравнению с получавшими СР повышение содержания преимущественно провоспалительных цитокинов: G-CSF, ИЛ-18 и VEGF при отсутствии эффекта со стороны противовоспалительных цитокинов.

Относительно небольшое возрастание уровня ИЛ-4, по-видимому, не могло компенсировать эти изменения, свидетельствующие о развитии нейровоспалительной реакции, что согласуется с данными, известными из литературы [4]. Примечательно, однако, что РК не способствовала нормализации цитокинового баланса в гиппокампе, и более того, вызвала в низкой дозе снижение уровня противовоспалительного ИЛ-4.

Содержание ИЛ-7 значительно повышалось в миндалевидном теле крыс, получавших ВУВЖР, а также под влиянием добавки РК на стандартном рационе. Данный цитокин способен оказывать анорексигенное действие (снижать потребление пищи) за счет стимулирующего действия на POMC/CART и угнетающего на NPY/AGRP нейроны [46]. Количество RANTES (CCL5), в отличие от остальных цитокинов, наиболее существенно повысилось в миндалевидном теле крыс, получавших РК вместе с ВУВЖР. Одновременно у этих животных уровни RANTES многократно возрастали и в жировой ткани. Система RANTES и его рецептора (CCR5) регулирует передачу сигналов инсулина, а ее недостаточность нарушает регуляцию энергетического обмена в центральной нервной системе [47].

С этими эффектами могут быть связаны отмеченные у животных, получавших РК, изменения в экспрессии ключевых регуляторных молекул Akt и IRS-1, отмечавшиеся в миндалевидном теле и гипоталамусе.

Как следует из полученных данных, система инсулинового сигналинга, опосредуемая активностью IRS-1 и Akt, является основной мишенью воздействия добавки

РК в миндалевидном теле головного мозга и, возможно, в гиппокампе. Вместе с тем информация о влиянии компонентов комплексной БАД РК на этот сигнальный путь ограничена. Известно, что как L-KAP [48], так и Res [49] могут снижать экспрессию IRS-1 и Akt в эндотелии и мышечной ткани животных. При этом полученные нами данные позволяют предположить, что роль сигнальных путей киназы mTOR и BAD в реакции мозговой ткани крыс на комплексную добавку РК является, по-видимому, менее значимой.

## Заключение

Таким образом, как показали проведенные исследования, комплексная БАД РК оказывает на организм крыс гиполептинемическое действие, проявляет определенные противовоспалительные эффекты и модулирует в головном мозге активность некоторых факторов, способных снижать потребление пищи и липогенез. Однако, как показывает сравнение с известными данными литературы о гиполлипидемическом и противовоспалительном действии компонентов РК, проявляемом ими по отдельности, синергического эффекта Res и L-KAP, по-видимому, не наблюдается, а в случае влияния на уровни провоспалительных цитокинов в миндалевидном теле, возможно, имеет место даже антагонизм этих БАВ. Кроме того, эффект комплексной БАД в отношении содержания ряда цитокинов в крови, лизатах жировой ткани и селезенке отменяется у животных, получающих ВУВЖР. Тем самым иммуномодулирующее и противовоспалительное действие комплексной БАД, по-видимому, менее выражено на фоне развившегося диет-индуцированного ожирения по сравнению с животными, получающими сбалансированный рацион. Последнее обстоятельство следует учитывать при разработке перспективных протоколов использования БАВ с гиполлипидемическим, гиполептинемическим и противовоспалительным действием в диетотерапии пациентов с ожирением.

## Сведения об авторах

*Шипелин Владимир Александрович (Vladimir A. Shipelin)* – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», ведущий научный сотрудник научной школы «Химия и технология полимерных материалов» ФГБОУ ВО «РЭУ им. Г.В. Плеханова», доцент кафедры экологии и безопасности пищи ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Российская Федерация)

E-mail: v.shipelin@yandex.ru

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

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

E-mail: n\_rieger@icloud.com

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

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

E-mail: andrey8407@mail.ru

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

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

E-mail: gmosh@ion.ru

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

Никитюк Дмитрий Борисович (Dmitriy B. Nikityuk) – академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией антропонутириологии и спортивного питания, директор ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), профессор кафедры экологии и безопасности пищи ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Российская Федерация)

E-mail: dimitrynik@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4968-4517>

## Литература

- Stolarczyk E. Adipose tissue inflammation in obesity: a metabolic or immune response? // *Curr. Opin. Pharmacol.* 2017. Vol. 37. P. 35–40. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2017.08.006>
- Van Meijel R.L.J., Blaak E.E., Goossens G.H. Adipose tissue metabolism and inflammation in obesity // *Mechanisms and Manifestations of Obesity in Lung Disease* / eds R.A. Johnston, B.T. Suratt. Academic Press, 2019. P. 1–22. ISBN 9780128135532. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813553-2.00001-4>
- Park E.J., Lee J.H., Yu G.Y., He G., Ali S.R., Holzer R.G. et al. Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression // *Cell*. 2010. Vol. 140. N 2. P. 197–208. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.12.052>
- Miller A.A., Spencer S.J. Obesity and neuroinflammation: a pathway to cognitive impairment // *Brain Behav. Immun.* 2014. Vol. 42. P. 10–21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.04.001>
- Noronha S.S.R., Lima P.M., Campos G.S.V., Chirico M.T.T., Abreu A.R., Figueiredo A.B. et al. Association of high-fat diet with neuroinflammation, anxiety-like defensive behavioral responses, and altered thermoregulatory responses in male rats // *Brain Behav. Immun.* 2019. Vol. 80. P. 500–511. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.04.030>
- Sun N.-N., Wu T.-Y., Chau C.-F. Natural dietary and herbal products in anti-obesity treatment // *Molecules*. 2016. Vol. 21, N 10. P. 1351. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules21101351>
- Szkudelska K., Okulicz M., Hertig I., Szkudelski T. Resveratrol ameliorates inflammatory and oxidative stress in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats // *Biomed. Pharmacother.* 2020. Vol. 125. Article ID 110026. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110026>
- Barber T.M., Kabisch S., Randeва H.S., Pfeiffer A.F.H., Weickert M.O. Implications of resveratrol in obesity and insulin resistance: a state-of-the-art review // *Nutrients*. 2022. Vol. 14, N 14. P. 2870. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14142870>
- Lalani A.R., Fakhari F., Radgoudarzi S., Rastegar-Pouyani N., Moloudi K., Khodamoradi E. et al. Immunoregulation by resveratrol; implications for normal tissue protection and tumour suppression // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2023. Vol. 50, N 5. P. 353–368. DOI: <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13760>
- Schwager J., Bompard A., Raederstorff D., Hug H., Bendik I. Resveratrol and  $\omega$ -3 PUFAs promote human macrophage differentiation and function // *Biomedicines*. 2022. Vol. 10, N 7. P. 1524. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10071524>
- Nakayama H., Yaguchi T., Yoshiya S., Nishizaki T. Resveratrol induces apoptosis M17A human rheumatoid arthritis synovial cells in a retinoid 1-dependent manner // *Rheumatol. Int.* 2012. Vol. 32. P. 151–157. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00296-010-1598-8>
- Borra M.T., Smith B.C., Denu J.M. Mechanism of human SIRT1 activation by resveratrol // *J. Biol. Chem.* 2005. Vol. 280, N 17. P. 17 187–17 195. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M501250200>
- Price N.L., Gomes A.P., Ling A.J., Duarte F.V., Martin-Montalvo A., North B.J. et al. SIRT1 is required for AMPK activation and the beneficial effects of resveratrol on mitochondrial function // *Cell Metab.* 2012. Vol. 15, N 5. P. 675–690. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.04.003>
- Saqib U., Kelley T.T., Panguluri S.K., Liu D., Savai R., Baig M.S. et al. Polypharmacology or promiscuity? Structural interactions of resveratrol with its bandwagon of targets // *Front. Pharmacol.* 2018. Vol. 9. P. 1201. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01201>
- Misawa T., Saitoh T., Kozaki T., Park S., Takahama M., Akira S. Resveratrol inhibits the acetylated-tubulin-mediated assembly of the NLRP3-inflammasome // *Int. Immunol.* 2015. Vol. 27. P. 425–434. DOI: <https://doi.org/10.1093/intimm/dxv018>
- Baur J.A., Sinclair D.A. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2006. Vol. 5. P. 493. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrd2060>
- Snopek L., Mlcek J., Sochorova L., Baron M., Hlavacova I., Jurikova T. et al. Contribution of red wine consumption to human health protection // *Molecules*. 2018. Vol. 23, N 7. P. 1684. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules23071684>
- Katila N., Duwa R., Bhurtel S., Khanal S., Maharjan S., Jeong J.H. et al. Enhancement of blood-brain barrier penetration and the neuroprotective effect of resveratrol // *J. Control. Release*. 2022. Vol. 346. P. 1–19. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.04.003>
- Hong H.J., Kang W., Kim D.G., Lee D.H., Lee Y., Han C.-H. Effects of resveratrol on the insulin signaling pathway of obese mice // *J. Vet. Sci.* 2014. Vol. 15, N 2. P. 179–185. DOI: <https://doi.org/10.4142/jvs.2014.15.2.179>
- Longo N., Frigeni M., Pasquali M. Carnitine transport and fatty acid oxidation // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res.* 2016. Vol. 1863, N 10. P. 2422–2435. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2016.01.023>
- Panchal S.K., Poudyal H., Ward L.C., Waanders J., Brown L. Modulation of tissue fatty acids by L-carnitine attenuates metabolic syndrome in diet-induced obese rats // *Food Funct.* 2015. Vol. 6, N 8. P. 2496–2506. DOI: <https://doi.org/10.1039/c5fo00480b>
- Jiang F., Zhang Z., Zhang Y., Pan X., Yu L., Liu S. L-carnitine ameliorates cancer cachexia in mice partly via the carnitine palmitoyltransferase-associated PPAR- $\gamma$  signaling pathway // *Oncol. Res. Treat.* 2015. Vol. 38, N 10. P. 511–516. DOI: <https://doi.org/10.1159/000439550>
- Traina G. The neurobiology of acetyl-L-carnitine // *Front. Biosci. (Landmark Ed.)*. 2016. Vol. 21. P. 1314–1329. DOI: <https://doi.org/10.2741/44591>
- Vykov I., Järveläinen H., Lindros K. L-carnitine alleviates alcohol-induced liver damage in rats: role of tumour necrosis factor- $\alpha$  // *Alcohol Alcohol.* 2003. Vol. 38, N 5. P. 400–406. DOI: <https://doi.org/10.1093/alcalc/agg109>
- Балакина А.С., Трусов Н.В., Аксенов И.В., Гусева Г.В., Кравченко Л.В., Тутельян В.А. Влияние рутина и гесперидина на экспрессию гена Nrf2- и AhR контролируемых генов и гена CYP3A1 у крыс при остром токсическом действии четыреххлористого углерода // *Вопросы питания*. 2016. Т. 85, № 5. С. 28–35. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2016-00031>
- Балакина А.С., Аксенов И.В., Трусов Н.В., Гусева Г.В., Авреньева Л.И., Кравченко Л.В. и др. Влияние куркумина и кверцетина на показатели защитного потенциала крыс при их раздельном и совместном действии // *Вопросы питания*. 2017. Т. 86, № 2. С. 14–22. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2017-00029>
- Biesinger S., Michaels H.A., Quadros A.S., Qian Y., Rabovsky A.B., Badger R.S. et al. A combination of isolated phytochemicals and botanical extracts lowers diastolic blood pressure in a randomized controlled trial of hypertensive subjects // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2016. Vol. 70, N 1. P. 10–16. DOI: <https://doi.org/10.1038/ejcn.2015.88>
- Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. 8th ed. / Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals; Institute for Laboratory Animal Research (ILAR); Division on Earth and Life Studies (DELS); National Research Council of the national academies. Washington : The National Academies Press, 2011.
- Шипелин В.А., Шумакова А.А., Семин М.О., Трусов Н.В., Балакина А.С., Тимонин А.Н. и др. Влияние комплекса L-карнитина и ресвератрола на физиологические, биохимические и морфологические показатели крыс в норме и с алиментарным ожирением // *Вопросы питания*. 2021. Т. 90, № 1. С. 15–32. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-1-15-32>
- Apryatyn S.A., Shipelin V.A., Trusov N.V., Mzhelskaya K.V., Evstratova V.S., Kirbaeva N.V. et al. Comparative analysis of the influence of a high-fat/high-carbohydrate diet on the level of anxiety and neuromotor and cognitive functions in Wistar and DAT-KO rats // *Physiol. Rep.*

2019. Vol. 7, N 4. Article ID e13987. DOI: <https://doi.org/10.14814/phy2.13987>
31. Botros M., Sikaris K.A. The De Ritis ratio: the test of time [Electronic resource] // *Clin. Biochem. Rev.* 2013. Vol. 34. P. 117–130. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3866949/> (date of access August 08, 2023).
  32. Hong H.J., Kang W., Kim D.G., Lee D.H., Lee Y., Han C.-H. Effects of resveratrol on the insulin signaling pathway of obese mice // *J. Vet. Sci.* 2014. Vol. 15, N 2. P. 179–185. DOI: <https://doi.org/10.4142/jvs.2014.15.2.179>
  33. Bene J., Hadzsiev K., Melegh B. Role of carnitine and its derivatives in the development and management of type 2 diabetes // *Nutr. Diabetes.* 2018. Vol. 8, N 1. P. 8. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41387-018-0017-1>
  34. Zhao H., Zhang Y., Shu L., Song G., Ma H. Resveratrol reduces liver endoplasmic reticulum stress and improves insulin sensitivity in vivo and in vitro // *Drug Des. Devel. Ther.* 2019. Vol. 13. P. 1473–1485. DOI: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S203833>
  35. Çakir I., Perello M., Lansari O., Messier N.J., Vaslet C.A., Nillni E.A. Hypothalamic Sirt1 regulates food intake in a rodent model system // *PLoS One.* 2009. Vol. 4, N 12. Article ID e8322. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008322>
  36. Franco J.G., Lisboa P.C., da Silva Lima N., Peixoto-Silva N., Maia L.A., Oliveira E. et al. Resveratrol prevents hyperleptinemia and central leptin resistance in adult rats programmed by early weaning // *Horm. Metab. Res.* 2014. Vol. 46, N 10. P. 728–735. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1375688>
  37. Nazary-Vannani A., Ghaedi E., Mousavi S.M., Teymouri A., Rahmani J., Varkaneh H.K. The effect of L-carnitine supplementation on serum leptin concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Endocrine.* 2018. Vol. 60, N 3. P. 386–394. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1559-7>
  38. Cammisotto P.G., Gélinas Y., Deshaies Y., Bukowiecki L.J. Regulation of leptin secretion from white adipocytes by free fatty acids // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 285, N 3. P. E521–E526. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00052.2003>
  39. Boden G. Obesity and free fatty acids // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2008. Vol. 37, N 3. P. 635–646. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2008.06.007>
  40. Teimouri M., Homayouni-Tabrizi M., Rajabian A., Amiri H., Hosseini H. Anti-inflammatory effects of resveratrol in patients with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Complement. Ther. Med.* 2022. Vol. 70. Article ID 102863. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2022.102863>
  41. Mukherjee S., Aseer K.R., Yun J.W. Roles of macrophage colony stimulating factor in white and brown adipocytes // *Biotechnol. Bioproc.* 2020. Vol. 25. P. 29–38. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12257-020-0023-8>
  42. Rutkowsky J.M., Knotts T.A., Ono-Moore K.D., McCoin C.S., Huang S., Schneider D. et al. Acylcarnitines activate proinflammatory signaling pathways // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2014. Vol. 306, N 12. P. E1378–E1387. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00656.2013>
  43. Seong J., Kang J.Y., Sun J.S., Kim K.W. Hypothalamic inflammation and obesity: a mechanistic review // *Arch. Pharm. Res.* 2019. Vol. 42, N 5. P. 383–392. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12272-019-01138-9>
  44. Zúñiga L.A., Shen W.-J., Joyce-Shaikh B., Pyatnova E., Richards A.G., Thom C. et al. IL-17 regulates adipogenesis, glucose homeostasis, and obesity // *J. Immunol.* 2010. Vol. 185, N 11. P. 6947–6959. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1001269>
  45. Shaito A., Posadino A.M., Younes N., Hasan H., Halabi S., Alhababi D. et al. Potential adverse effects of resveratrol: a literature review // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21, N 6. P. 2084. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21062084>
  46. Macia L., Viltart O., Delacore M., Sachot C., Héliot L., Di Santo J.P. et al. Interleukin-7, a new cytokine targeting the mouse hypothalamic arcuate nucleus: role in body weight and food intake regulation // *PLoS One.* 2010. Vol. 5, N 4. Article ID e9953. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009953>
  47. Chou S.Y., Ajoy R., Changou C.A., Hsieh Y.T., Wang Y.K., Hoffer B. CCL5/RANTES contributes to hypothalamic insulin signaling for systemic insulin responsiveness through CCR5 // *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. Article ID 37659. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep37659>
  48. Zhang Z., Zhao M., Wang J., Ding Y., Dai X., Li Y. Effect of acetyl-L-carnitine on the insulin resistance of L6 cells induced by tumor necrosis factor-alpha [Electronic resource] // *Wei Sheng Yan Jiu.* 2010. Vol. 39, N 2. P. 152–154. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20459025/> (date of access August 08, 2023).
  49. Vlavcheski F., Den Hartogh D.J., Giacca A., Tsiang E. Amelioration of high-insulin-induced skeletal muscle cell insulin resistance by resveratrol is linked to activation of AMPK and restoration of GLUT4 translocation // *Nutrients.* 2020. Vol. 12, N 4. P. 914. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12040914>

## References

1. Stolarczyk E. Adipose tissue inflammation in obesity: a metabolic or immune response? *Curr Opin Pharmacol.* 2017; 37: 35–40. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2017.08.006>
2. Van Meijel R.L.J., Blaak E.E., Goossens G.H. Adipose tissue metabolism and inflammation in obesity. In: R.A. Johnston, B.T. Suratt (eds). *Mechanisms and Manifestations of Obesity in Lung Disease.* Academic Press, 2019: 1–22. ISBN 9780128135532. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813553-2.00001-4>
3. Park E.J., Lee J.H., Yu G.Y., He G., Ali S.R., Holzer R.G., et al. Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression. *Cell.* 2010; 140 (2): 197–208. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.12.052>
4. Miller A.A., Spencer S.J. Obesity and neuroinflammation: a pathway to cognitive impairment. *Brain Behav Immun.* 2014; 42: 10–21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.04.001>
5. Noronha S.S.R., Lima P.M., Campos G.S.V., Chirico M.T.T., Abreu A.R., Figueiredo A.B., et al. Association of high-fat diet with neuroinflammation, anxiety-like defensive behavioral responses, and altered thermoregulatory responses in male rats. *Brain Behav Immun.* 2019; 80: 500–11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.04.030>
6. Sun N.-N., Wu T.-Y., Chau C.-F. Natural dietary and herbal products in anti-obesity treatment. *Molecules.* 2016; 21 (10): 1351. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules21101351>
7. Szkudelska K., Okulicz M., Hertig I., Szkudelski T. Resveratrol ameliorates inflammatory and oxidative stress in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. *Biomed Pharmacother.* 2020; 125: 110026. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110026>
8. Barber T.M., Kabisch S., Randeve H.S., Pfeiffer A.F.H., Weickert M.O. Implications of resveratrol in obesity and insulin resistance: a state-of-the-art review. *Nutrients.* 2022; 14 (14): 2870. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14142870>
9. Lalani A.R., Fakhari F., Radgoudarzi S., Rastegar-Pouyani N., Moloudi K., Khodamoradi E., et al. Immunoregulation by resveratrol: implications for normal tissue protection and tumour suppression. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2023; 50 (5): 353–68. DOI: <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13760>
10. Schwager J., Bompard A., Raederstorff D., Hug H., Bendik I. Resveratrol and  $\omega$ -3 PUFAs promote human macrophage differentiation and function. *Biomedicines.* 2022; 10 (7): 1524. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10071524>
11. Nakayama H., Yaguchi T., Yoshiya S., Nishizaki T. Resveratrol induces apoptosis MH7A human rheumatoid arthritis synovial cells in a sirutin 1-dependent manner. *Rheumatol Int.* 2012; 32: 151–7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00296-010-1598-8>
12. Borra M.T., Smith B.C., Denu J.M. Mechanism of human SIRT1 activation by resveratrol. *J Biol Chem.* 2005; 280 (17): 17 187–95. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M501250200>
13. Price N.L., Gomes A.P., Ling A.J., Duarte F.V., Martin-Montalvo A., North B.J., et al. SIRT1 is required for AMPK activation and the beneficial effects of resveratrol on mitochondrial function. *Cell Metab.* 2012; 15 (5): 675–90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.04.003>
14. Saqib U., Kelley T.T., Panguluri S.K., Liu D., Savai R., Baig M.S., et al. Polypharmacology or promiscuity? Structural interactions of resveratrol with its bandwagon of targets. *Front Pharmacol.* 2018; 9: 1201. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01201>
15. Misawa T., Saitoh T., Kozaki T., Park S., Takahama M., Akira S. Resveratrol inhibits the acetylated-tubulin-mediated assembly of the NLRP3-inflammasome. *Int Immunol.* 2015; 27: 425–34. DOI: <https://doi.org/10.1093/intimm/dxv018>
16. Baur J.A., Sinclair D.A. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nat Rev Drug Discov.* 2006; 5: 493. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrd2060>
17. Snopek L., Mlcek J., Sochorova L., Baron M., Hlavacova I., Jurikova T., et al. Contribution of red wine consumption to human health protection. *Molecules.* 2018; 23 (7): 1684. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules23071684>
18. Katila N., Duwa R., Bhurtel S., Khanal S., Maharjan S., Jeong J.H., et al. Enhancement of blood–brain barrier penetration and the neuroprotective effect of resveratrol. *J Control Release.* 2022; 346: 1–19. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.04.003>
19. Hong H.J., Kang W., Kim D.G., Lee D.H., Lee Y., Han C.-H. Effects of resveratrol on the insulin signaling pathway of obese mice.

- J Vet Sci. 2014; 15 (2): 179–85. DOI: <https://doi.org/10.4142/jvs.2014.15.2.179>
20. Longo N., Frigeni M., Pasquali M. Carnitine transport and fatty acid oxidation. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2016; 1863 (10): 2422–35. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2016.01.023>
  21. Panchal S.K., Poudyal H., Ward L.C., Waanders J., Brown L. Modulation of tissue fatty acids by L-carnitine attenuates metabolic syndrome in diet-induced obese rats. *Food Funct.* 2015; 6 (8): 2496–506. DOI: <https://doi.org/10.1039/c5fo00480b>
  22. Jiang F., Zhang Z., Zhang Y., Pan X., Yu L., Liu S. L-carnitine ameliorates cancer cachexia in mice partly via the carnitine palmitoyltransferase-associated PPAR- $\gamma$  signaling pathway. *Oncol Res Treat.* 2015; 38 (10): 511–6. DOI: <https://doi.org/10.1159/000439550>
  23. Traina G. The neurobiology of acetyl-L-carnitine. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2016; 21: 1314–29. DOI: <https://doi.org/10.2741/44591>
  24. Bykov I., Järveläinen H., Lindros K. L-carnitine alleviates alcohol-induced liver damage in rats: role of tumour necrosis factor- $\alpha$ . *Alcohol Alcohol.* 2003; 38 (5): 400–6. DOI: <https://doi.org/10.1093/alcalc/agg109>
  25. Balakina A.S., Trusov N.V., Aksenov I.V., Guseva G.V., Kravchenko L.V., Tutel'yan V.A. The influence of rutin and hesperidin on the expression of the Nrf2- and AhR-controlled genes and the CYP3A1 gene in rats under the acute toxic effect of carbon tetrachloride *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2016; 85 (5): 28–35. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2016-00031> (in Russian)
  26. Balakina A.S., Aksenov I.V., Trusov N.V., Guseva G.V., Avre'n'eva L.I., Kravchenko L.V., et al. The influence of curcumin and quercetin on the protective potential of rats under their separate and combined action. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2017; 86 (2): 14–22. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2017-00029> (in Russian)
  27. Biesinger S., Michaels H.A., Quadros A.S., Qian Y., Rabovsky A.B., Badger R.S., et al. A combination of isolated phytochemicals and botanical extracts lowers diastolic blood pressure in a randomized controlled trial of hypertensive subjects. *Eur J Clin Nutr.* 2016; 70 (1): 10–6. DOI: <https://doi.org/10.1038/ejcn.2015.88>
  28. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. 8th ed. In: Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals; Institute for Laboratory Animal Research (ILAR); Division on Earth and Life Studies (DELS); National Research Council of the national academies. Washington: The National Academies Press, 2011.
  29. Shipelin V.A., Shumakova A.A., Semin M.O., Trusov N.V., Balakina A.S., Timonin A.N., et al. Influence of the L-carnitine and resveratrol complex on physiological, biochemical and morphological indicators of normal and obese rats. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2021; 90 (1): 15–32. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-1-15-32> (in Russian)
  30. Apyatin S.A., Shipelin V.A., Trusov N.V., Mzhelskaya K.V., Evstratova V.S., Kirbaeva N.V., et al. Comparative analysis of the influence of a high-fat/high-carbohydrate diet on the level of anxiety and neuro-motor and cognitive functions in Wistar and DAT-KO rats. *Physiol Rep.* 2019; 7 (4): e13987. DOI: <https://doi.org/10.14814/phy2.13987>
  31. Botros M., Sikaris K.A. The De Ritis ratio: the test of time [Electronic resource]. *Clin Biochem Rev.* 2013; 34: 117–30. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3866949/> (date of access August 08, 2023).
  32. Hong H.J., Kang W., Kim D.G., Lee D.H., Lee Y., Han C.-H. Effects of resveratrol on the insulin signaling pathway of obese mice. *J Vet Sci.* 2014; 15 (2): 179–85. DOI: <https://doi.org/10.4142/jvs.2014.15.2.179>
  33. Bene J., Hadzsiev K., Melegh B. Role of carnitine and its derivatives in the development and management of type 2 diabetes. *Nutr Diabetes.* 2018; 8 (1): 8. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41387-018-0017-1>
  34. Zhao H., Zhang Y., Shu L., Song G., Ma H. Resveratrol reduces liver endoplasmic reticulum stress and improves insulin sensitivity in vivo and in vitro. *Drug Des Devel Ther.* 2019; 13: 1473–85. DOI: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S203833>
  35. Çakir I., Perello M., Lansari O., Messier N.J., Vaslet C.A., Nilini E.A. Hypothalamic Sirt1 regulates food intake in a rodent model system. *PLoS One.* 2009; 4 (12): e3322. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008322>
  36. Franco J.G., Lisboa P.C., da Silva Lima N., Peixoto-Silva N., Maia L.A., Oliveira E., et al. Resveratrol prevents hyperleptinemia and central leptin resistance in adult rats programmed by early weaning. *Horm Metab Res.* 2014; 46 (10): 728–35. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1375688>
  37. Nazary-Vannani A., Ghaedi E., Mousavi S.M., Teymouri A., Rahmani J., Varkaneh H.K. The effect of L-carnitine supplementation on serum leptin concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine.* 2018; 60 (3): 386–94. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1559-7>
  38. Cammisotto P.G., Gélinais Y., Deshaies Y., Bukowiecki L.J. Regulation of leptin secretion from white adipocytes by free fatty acids. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003; 285 (3): E521–6. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00052.2003>
  39. Boden G. Obesity and free fatty acids. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008; 37 (3): 635–46. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2008.06.007>
  40. Teimouri M., Homayouni-Tabrizi M., Rajabian A., Amiri H., Hosseini H. Anti-inflammatory effects of resveratrol in patients with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Med.* 2022; 70: 102863. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2022.102863>
  41. Mukherjee S., Aseer K.R., Yun J.W. Roles of macrophage colony stimulating factor in white and brown adipocytes. *Biotechnol Bioproc.* 2020; 25: 29–38. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12257-020-0023-8>
  42. Rutkowsky J.M., Knotts T.A., Ono-Moore K.D., McCoin C.S., Huang S., Schneider D., et al. Acylcarnitines activate proinflammatory signaling pathways. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2014; 306 (12): E1378–87. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00656.2013>
  43. Seong J., Kang J.Y., Sun J.S., Kim K.W. Hypothalamic inflammation and obesity: a mechanistic review. *Arch Pharm Res.* 2019; 42 (5): 383–92. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12272-019-01138-9>
  44. Zúñiga L.A., Shen W.-J., Joyce-Shaikh B., Pyatnova E., Richards A.G., Thom C., et al. IL-17 regulates adipogenesis, glucose homeostasis, and obesity. *J Immunol.* 2010; 185 (11): 6947–59. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1001269>
  45. Shaito A., Posadino A.M., Younes N., Hasan H., Halabi S., Alhababi D., et al. Potential adverse effects of resveratrol: a literature review. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (6): 2084. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21062084>
  46. Macia L., Viltart O., Delacré M., Sachot C., Héliot L., Di Santo J.P., et al. Interleukin-7, a new cytokine targeting the mouse hypothalamic arcuate nucleus: role in body weight and food intake regulation. *PLoS One.* 2010; 5 (4): e9953. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009953>
  47. Chou S.Y., Ajoy R., Changou C.A., Hsieh Y.T., Wang Y.K., Hoffer B. CCL5/RANTES contributes to hypothalamic insulin signaling for systemic insulin responsiveness through CCR5. *Sci Rep.* 2016; 6: 37659. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep37659>
  48. Zhang Z., Zhao M., Wang J., Ding Y., Dai X., Li Y. Effect of acetyl-L-carnitine on the insulin resistance of L6 cells induced by tumor necrosis factor- $\alpha$  [Electronic resource]. *Wei Sheng Yan Jiu.* 2010; 39 (2): 152–4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20459025/> (date of access August 08, 2023).
  49. Vlavcheski F., Den Hartogh D.J., Giacca A., Tsiani E. Amelioration of high-insulin-induced skeletal muscle cell insulin resistance by resveratrol is linked to activation of AMPK and restoration of GLUT4 translocation. *Nutrients.* 2020; 12 (4): 914. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12040914>

**Для корреспонденции**

Патракеева Вероника Павловна – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией экологической иммунологии Института физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН  
 Адрес: 163020, Российская Федерация, г. Архангельск, пр. Ломоносова, д. 249  
 Телефон: (8182) 65-10-46  
 E-mail: patrakeeva.veronika@yandex.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-6219-5964>

Патракеева В.П., Добродеева Л.К., Самодова А.В., Штаборов В.А.

## Оценка содержания специфических IgG к пищевым антигенам у пациентов с метаболическим синдромом

Evaluation of specific IgG content to nutritional antigens in patients with metabolic syndrome

Patrakeeva V.P., Dobrodeeva L.K., Samodova A.V., Schtaborov V.A.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики им. академика Н.П. Лаврова Уральского отделения Российской академии наук, 163020, г. Архангельск, Российская Федерация

N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 163020, Arkhangelsk, Russian Federation

*Специфические антитела к пищевым антигенам выявляются как у здоровых людей, так и при различных патологиях, в том числе желудочно-кишечного тракта, нейро- и аутоиммунных заболеваниях. Фактически отсутствуют исследования, касающиеся изучения уровня специфических иммуноглобулинов (IgG) к пищевым антигенам при метаболическом синдроме.*

**Цель** – определить концентрации специфических IgG к пищевым антигенам при метаболическом синдроме.

**Материал и методы.** Обследованы 100 пациентов с метаболическим синдромом и 100 практически здоровых человек. В сыворотке крови определено содержание холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности, общего холестерина, триглицеридов и глюкозы, специфических IgG-антител к пищевым аллергенам, инсулина, интерлейкина 6 и фактора некроза опухоли α.

**Результаты.** Проведен сравнительный анализ концентрации специфических IgG к пищевым антигенам у пациентов с метаболическим синдромом и практи-

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансировании Российского научного фонда (грант № 22-25-20145 «Выяснение механизмов влияния снижения толерантности к пищевым антигенам на утилизацию глюкозы»), <https://rscf.ru/project/22-25-20145/>.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов.

**Вклад авторов.** Концепция и дизайн исследования – Добродеева Л.К., Патракеева В.П.; сбор и обработка данных – Патракеева В.П., Самодова А.В., Штаборов В.А.; статистическая обработка данных – Патракеева В.П.; написание текста – Патракеева В.П., Добродеева Л.К.; редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все авторы.

**Для цитирования:** Патракеева В.П., Добродеева Л.К., Самодова А.В., Штаборов В.А. Оценка содержания специфических IgG к пищевым антигенам у пациентов с метаболическим синдромом // Вопросы питания. 2023. Т. 92, № 6. С. 98–106. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-6-98-106>

**Статья поступила в редакцию** 10.05.2023. **Принята в печать** 30.10.2023.

**Funding.** This work was supported by Russian Science Foundation (project № 22-25-20145 «Elucidation of the mechanisms of influence of a decrease in tolerance to food antigens on glucose utilization»), <https://rscf.ru/project/22-25-20145/>.

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest.

**Contribution.** Concept and design of the study – Dobrodeeva L.K., Patrakeeva V.P.; data collection and processing – Patrakeeva V.P., Samodova A.V., Shtaborov V.A.; statistical data processing – Patrakeeva V.P.; writing the text – Patrakeeva V.P., Dobrodeeva L.K.; editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

**For citation:** Patrakeeva V.P., Dobrodeeva L.K., Samodova A.V., Shtaborov V.A. Evaluation of specific IgG content to nutritional antigens in patients with metabolic syndrome. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2023; 92 (6): 98–106. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-6-98-106> (in Russian)

**Received** 10.05.2023. **Accepted** 30.10.2023.

чески здоровых людей. Спектр наиболее часто выявляемых IgG к пищевым антигенам при метаболическом синдроме схож с таковым у практически здоровых людей, но средняя их концентрация выше, и чаще регистрируются повышенные уровни. Показано, что спектр выявляемых специфических IgG взаимосвязан с нарушением утилизации глюкозы. Так, более высокие концентрации IgG к мясным и рыбным продуктам регистрируются у лиц с инсулинорезистентностью, при отсутствии инсулинорезистентности – более высокие уровни IgG к молочным продуктам.

**Заключение.** При метаболическом синдроме повышение проницаемости кишечного барьера и состояние хронического слабовыраженного воспаления связаны с более активным поступлением пищевых антигенов, приводящим к активации иммунной системы, с повышением выработки специфических IgG. Такое состояние может значительно повысить риск формирования патологических нейро- и аутоиммунных заболеваний у лиц с нарушением обмена веществ. Инсулинорезистентность при метаболическом синдроме ассоциируется с более высокими концентрациями IgG к мясным и рыбным продуктам, таким образом, антигенная специфичность пищи может иметь регуляторное влияние при формировании нарушения утилизации глюкозы.

**Ключевые слова:** метаболический синдром; специфические IgG; пищевые антигены; провоспалительные цитокины

*Specific antibodies to food antigens are detected both in healthy individuals and in various pathologies, including those of the gastrointestinal tract, neuro- and autoimmune diseases. In fact, there are no studies concerning the level of specific IgG to food antigens in metabolic syndrome. A comparative analysis of the concentration of specific IgG to food antigens in patients with metabolic syndrome and healthy people was carried out.*

*The goal was to determine the concentrations of specific IgG to food antigens in patients with metabolic syndrome.*

**Material and methods.** A survey of 100 patients with metabolic syndrome and 100 practically healthy people was carried out. The content of low- and high-density lipoprotein cholesterol, total cholesterol, triglycerides and glucose, specific IgG antibodies to food allergens, insulin, interleukin-6 and tumor necrosis factor  $\alpha$  was determined in the blood serum.

**Results.** A comparative analysis of the level of specific IgG to food antigens in patients with metabolic syndrome and practically healthy people was carried out. The spectrum of the most frequently detected IgG to food antigens in metabolic syndrome was similar to that in practically healthy people, but their average level was higher and elevated levels were more often recorded. It has been shown that the range of specific IgG detected was interconnected with impaired glucose utilization. Higher concentrations of IgG to meat and fish products were recorded in patients with insulin resistance, in the absence of insulin resistance higher levels of IgG to dairy products were revealed.

**Conclusion.** In the metabolic syndrome, an increase in the permeability of the intestinal barrier and a state of chronic mild inflammation are associated with a more active intake of food antigens, leading to an activation of the immune system, with an increase in the production of specific IgG. This can significantly increase the risk of developing pathological neuro- and autoimmune diseases in patients with metabolic disorders. Insulin resistance in metabolic syndrome is associated with higher concentrations of IgG to meat and fish products, ie. food antigenic specificity may play a regulatory influence in the formation of impaired glucose utilization.

**Keywords:** metabolic syndrome; specific IgG; food antigens; pro-inflammatory cytokines

**М**етаболический синдром (МС) – симптомокомплекс; по данным Международной диабетической ассоциации, его обязательным критерием является абдоминальное ожирение и дополнительно 2 из 4 факторов: повышенный уровень триглицеридов, низкое содержание липопротеинов высокой плотности, артериальная гипертензия или повышенный уровень глюкозы натощак [1]. Среди причин формирования метаболических нарушений, помимо наследственных факторов, важный вклад вносит питание [2–4]. С первых месяцев после рождения в организме формируются защитные механизмы к пищевым антигенам, направленные на

обеспечение толерантности к ним, что поддерживает гомеостаз в кишечнике при большой постоянной антигенной нагрузке. Анергия является необходимым механизмом толерантности к постоянному поступлению пищевых антигенов. Нарушить барьерную функцию кишечного эпителия и повысить его проницаемость могут лекарственные препараты, например аспирин и нестероидные противовоспалительные препараты, этиловый спирт, причем их влияние усиливается при одновременном попадании пищевых антигенов [5, 6]. Нарушение барьерной функции кишки и, как следствие, повышение поступления пищевых антигенов в подсли-

**Таблица 1.** Клинические и биохимические показатели у обследованных пациентов с метаболическим синдромом (МС) и практически здоровых людей ( $M \pm m$ )

**Table 1.** Clinical and biochemical parameters in examined people with metabolic syndrome (MS) and practically healthy individuals ( $M \pm m$ )

Показатель / Parameter	Практически здоровые люди Practically healthy people (n=100)	Пациенты с МС Examined patients with MS (n=100)	p
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст. Systolic blood pressure, mm Hg	120±2,41	133±2,48	<0,001
Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст. Diastolic blood pressure, mm Hg	75,4±1,4	84,7±1,8	<0,001
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> / Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	21,6±0,3	31,7±0,7	<0,001
Индекс талия/бедра у женщин / Waist/hip index, women	0,78±0,03	0,88±0,02	<0,01
Индекс талия/бедра у мужчин / Waist / hip index, men	0,84±0,01	0,92±0,01	<0,01
Глюкоза натощак, ммоль/л / Fasting glucose, mmol/l	4,16±0,17	6,28±0,04	<0,001
Общий холестерин, ммоль/л / Cholesterol, mmol/l	3,97±0,11	5,28±0,30	<0,001
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/l	0,73±0,05	2,39±0,50	<0,001

зистую область или кровоток способствует активизации местных и системных иммунных реакций с выработкой специфических иммуноглобулинов (IgG). Известно, что высокие концентрации IgG в периферической крови выявляются при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, тиреоидитах, аутизме, анемии, системной красной волчанке, сахарном диабете 1 типа и др. [7–10]. При изучении МС достаточно много внимания уделяется роли нерационального питания, его влиянию на состояние микробиоты, липидного профиля и уровень воспалительных реакций, но фактически отсутствуют данные о содержании специфических IgG к пищевым антигенам. Появление антител к антигенам пищевых продуктов отражает степень их проникновения через кишечный барьер, что может усугублять метаболические нарушения. МС ассоциируется с наличием хронического вялотекущего воспаления, которое в последнее время все чаще рассматривается как один из ведущих факторов в патогенезе различных заболеваний. Клинически хроническое вялотекущее воспаление проявляется слабо, но оно значительно повышает риск неинфекционных заболеваний и метаболических нарушений [11–14]. При ожирении белая жировая ткань характеризуется повышенной секрецией широкого спектра провоспалительных цитокинов, которые оказывают как локальное, так системное влияние, стимулируя секрецию IgG до высокого уровня [15, 16]. Известно, что активность воспалительного процесса прямо коррелирует с уровнями сывороточных IgG [17–19]. Таким образом, высокие уровни IgG при МС могут поддерживаться как за счет стимуляции провоспалительными цитокинами, так и за счет повышения проникновения пищевых антигенов через кишечный барьер.

**Цель** работы – определить концентрации специфических IgG к пищевым антигенам при МС.

## Материал и методы

Обследованы 100 пациентов с МС, из них 70 женщин и 30 мужчин с индексом массы тела (ИМТ) >27 кг/м<sup>2</sup>

(средний ИМТ 31,7±0,7 кг/м<sup>2</sup>), средний возраст составил 33,9±1,1 года. В группу сравнения вошли 100 практически здоровых человек, из них 75 женщин и 25 мужчин с ИМТ <25 кг/м<sup>2</sup> (21,6±0,3 кг/м<sup>2</sup>), средний возраст составил 28,8±0,8 года. Обследование с письменного согласия волонтеров проводил врач медицинской компании «Биолам» (Архангельск, Россия). Диагноз был подтвержден результатами лабораторных исследований. Обследование проводили с соблюдением норм и правил биомедицинской этики, утвержденных Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований (2013). На проведение исследования получено разрешение этической комиссии Института физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН (протокол № 8 от 30 марта 2022 г).

В сыворотке крови определяли концентрацию холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности, общего холестерина, триглицеридов и глюкозы с применением наборов («Вектор-Бест», Россия), с использованием спектрофотометра UV-1800 (Shimadzu, Япония); содержание специфических IgG-антител к пищевым аллергенам (Biomerica, США), инсулина («Вектор-Бест», Россия), интерлейкина (ИЛ) 6 и фактора некроза опухоли α (ФНОα) (RayBiotech, США) – методом иммуноферментного анализа с использованием иммуноферментного анализатора Multiskan FC (Thermo Fisher Scientific, США) и автоматизированного иммуноферментного анализатора «EVOLIS» (Bio-Rad, США–Франция).

Для оценки инсулинорезистентности использовали индекс HOMA-RI, который рассчитывали по формуле:

$$\text{HOMA-RI} = \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22,5.$$

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы Statistica 6 (StatSoft, США). Проверку нормальности распределения количественных показателей осуществляли по критерию Шапиро–Уилка. Описание полученных данных проводили при помощи среднего значения и стандартного отклонения, медианы,

Таблица 2. Концентрация специфических IgG к пищевым продуктам и частота регистрации их повышенных уровней (&gt;100 Ед/мл)

Table 2. The content of specific IgG to food products and the frequency of registration of their increased concentrations (&gt;100 U/ml)

Антигены продуктов <i>Food antigens</i>	Концентрация IgG (M±m), Ед/мл <i>The content of IgG (M±m), U/ml</i>		Частота выявления повышенного уровня IgG, % <i>The frequency of IgG elevated level, %</i>	
	практически здоровые лица <i>practically healthy people</i> (n=100)	пациенты с метаболическим синдромом <i>patients with metabolic syndrome</i> (n=100)	практически здоровые лица <i>practically healthy people</i>	пациенты с метаболическим синдромом <i>patients with metabolic syndrome</i>
Говядина / <i>Beef</i>	36,35±0,08	42,91±0,71**	38	31
Свинина / <i>Pork</i>	39,61±0,15	66,78±0,55***	36	31
Курица / <i>Chicken</i>	39,97±0,14	71,85±0,61***	46	41
Треска / <i>Cod</i>	66,84±0,19	139,10±1,33***	45	83**
Палтус / <i>Halibut</i>	53,65±0,17	64,91±0,52**	24	43**
Семга, форель / <i>Salmon, trout</i>	28,52±0,08	92,45±1,34***	17	63***
Креветки / <i>Shrimps</i>	53,54±0,19	55,29±0,66*	13	37***
Краб / <i>Crab</i>	12,64±0,07	100,46±0,63***	12	50***
Речная рыба / <i>River fish</i>	42,34±0,19	85,11±1,12***	26	51*
Молоко коровье / <i>Cow's milk</i>	47,62±0,18	88,87±1,97***	28	53**
Масло сливочное / <i>Butter</i>	25,86±0,15	61,84±1,37***	11	47***
Творог / <i>Cottage cheese</i>	38,53±0,07	107,03±1,22***	21	67***
Яйца / <i>Eggs</i>	45,39±0,18	88,62±0,51***	15	57***
Картофель / <i>Potato</i>	22,55±0,14	64,84±1,27***	23	40**
Персики / <i>Peaches</i>	19,46±0,08	50,21±1,56***	10	33***
Грибы / <i>Mushrooms</i>	27,93±0,15	55,57±1,97***	13	47***
Ягоды / <i>Berries</i>	23,73±0,11	55,25±0,42***	9	37***
Пшеница / <i>Wheat</i>	65,86±0,16	70,63±1,58**	22	40**
Овес / <i>Oats</i>	39,64±0,08	116,41±1,16***	18	77***
Рис / <i>Rice</i>	49,36±0,13	81,57±1,08***	20	50***

Примечание. Здесь и в табл. 3: статистическая значимость различий: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Note. Here and in Table 3: significance of differences \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

нижнего и верхнего квартилей. Статистически значимые различия между группами выявляли, используя параметрический *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок, а также непараметрический критерий Манна–Уитни. Достоверность различий учитывали при  $p < 0,05$ .

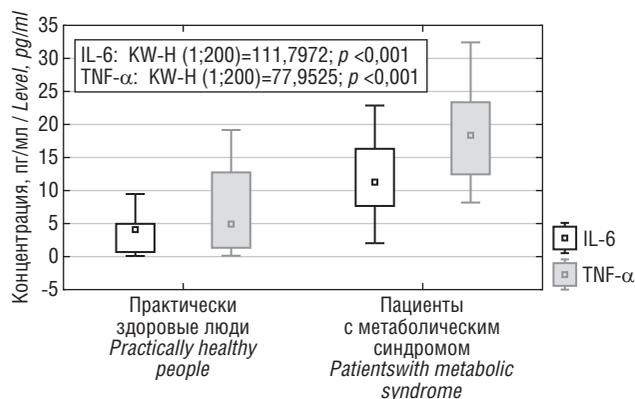
## Результаты и обсуждение

Основными факторами риска формирования МС являются наследственная предрасположенность, нарушение питания и малоподвижный образ жизни. На основании анализа результатов анкетирования установлено, что у 73,3% обследованных лиц с МС имеется наследственная предрасположенность к ожирению (наличие лишней массы тела у родителей); у 36,7% – сахарный диабет у родителей; 63,5% ведут в основном сидячий образ жизни (менее 4 ч физической активности в неделю), работа также преимущественно сидячая. Клинические и биохимические показатели обследованных представлены в табл. 1.

Определение концентрации специфических IgG к пищевым антигенам в сыворотке крови показало, что у обследованных лиц с МС она колебалась в достаточно широких пределах – от 1,97 до 1141,83 Ед/мл, в соответствии с инструкцией по определению IgG (Allerquant

IgG Food ELISA Kit, Biomerica, США) концентрация <50 Ед/мл рассматривается как физиологическая. При этом, по данным анкетирования, ни у кого из обследованных не зарегистрировано аллергии на какие-либо пищевые продукты. Наиболее высокие уровни специфических IgG при МС выявляли к морепродуктам (треска, краб, семга и форель), молочным продуктам (творог, коровье молоко), к яйцам, овсу и пшенице, что фактически совпадает с данными, полученными при обследовании практически здоровых людей. Но при МС концентрации IgG к антигенам пищевых продуктов выше и чаще встречаются их повышенные уровни (табл. 2).

Более высокие концентрации специфических IgG свидетельствуют о повышении проникновения пищевых антигенов. Известно несколько путей, по которым вещества пересекают эпителий кишечника, включая парацеллюлярный транспорт; прямой захват антиген-презентирующими клетками *lamina propria* посредством удлинения трансэпителиальных дендритов в просвет кишечника; выход из просвета через ворсинчатые М-клетки; переход из просвета кишечника через бокаловидные клетки, ассоциированные с антигенными пассажами и абсорбция энтероцитами углеводов, белков и липидов [20]. При МС повышение поступления антигенов может быть обусловлено увеличением парацеллюлярного транспорта, на который оказывают влияние



Концентрация провоспалительных цитокинов интерлейкина 6 (IL-6) и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) в сыворотке крови, Me [Q25–Q75]

The concentration of pro-inflammatory cytokines IL-6 and TNF- $\alpha$  in blood serum, Me [Q25–Q75]

провоспалительные цитокины (ИЛ-6, ФНО $\alpha$ ), уровни которых повышены при МС (см. рисунок). Индуцируемое провоспалительными цитокинами увеличение проницаемости плотного соединения кишечного эпителия опосредуется регуляторными сигнальными путями и активацией ядерного фактора транскрипции (NF- $\kappa$ B), гена киназы легкой цепи миозина и посттранскрипционной модуляцией гена окклюдина микроРНК, что приводит к формированию воспалительных процессов в кишечнике [21–24]. Повышенный уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО $\alpha$ , являющихся адипокинами, т.е. цитокинами, секретируемыми жировой тканью, создает состояние хронического слабовыраженного воспаления. Роль их в формировании инсулинорезистентности неоднозначна, есть данные о том, что они повышают экспрессию инсулинзависимого переносчика глюкозы GLUT-4 в мышцах и таким образом повышают чувствительность скелетных мышц к инсулину [25]. По другим данным, они способствуют формированию резистентности к инсулину за счет повышения уровня адипонектина, ингибирования активатора транскрипции STAT3, а также через сигнальный путь p38MAPK [26]. Провоспалительные цитокины активируют воспалительные процессы в сосудистой стенке и адгезию моноцитов, запускают каскад реакций окислительного стресса, способствуют формированию дислипидемии.

Одним из возможных дифференциальных признаков МС является гипергликемия и вероятность формирования инсулинорезистентности, предиабета и диабета. Гипергликемия повышает риск формирования сердечно-сосудистой патологии, вызывая транзиторную вазоконстрикцию артериол, повышение давления, повреждение сосудов, эндотелиальную дисфункцию, воспалительные реакции, гиперагрегацию тромбоцитов и окислительный стресс [27, 28]. Высокие концентрации глюкозы повышают проницаемость эпителия, снижая плотные контакты эпителия за счет фосфорилирования/дефосфорилирования соединительных белков [29]. В связи

с этим проведено сравнение уровня и частоты выявления повышенных уровней IgG к пищевым антигенам при МС с инсулинорезистентностью и без инсулинорезистентности. Оценку инсулинорезистентности проводили по индексу HOMA-RI. У 37% пациентов с МС значения индекса HOMA-RI превышали 2,7. При МС в сочетании инсулинорезистентностью выявляются более высокие уровни специфических IgG преимущественно к мясным и рыбным продуктам, тогда как при отсутствии инсулинорезистентности регистрируются выше концентрации специфических IgG к молочным продуктам (см. табл. 3).

Пищевые антигены, проникая через кишечный барьер, могут оказывать различное влияние. Необходимо учитывать, что белки пищевых продуктов гомологичны по своей структуре тканям человека, наибольшую схожесть имеют молоко [30], пшеница [31], богатые глицином пищевые белки [32], тропомиозин креветок [33] и свинина [34]. Поступление таких антигенов формирует ответную иммунную реакцию с активацией аутоиммунных процессов [35]. Таким образом, нарушение толерантности к пищевым антигенам и, как следствие, увеличение содержания специфических IgG к ним и молекулярная мимикрия пищевых белков могут повышать риск формирования аутоиммунной патологии при МС. Употребление мяса ассоциируется с риском формирования сахарного диабета [36, 37]. Конечные продукты гликирования белков, железо и нитриты переработанных мясных продуктов оказывают токсическое воздействие на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы и способствуют развитию нарушений толерантности к глюкозе и резистентности к инсулину [38, 39]. Роль молочных продуктов в регуляции инсулинорезистентности обеспечивается за счет содержащихся в них  $\text{Ca}^{2+}$  и белка, которые способствуют улучшению профиля липопротеинов сыворотки и соотношения липопротеинов высокой плотности к липопротеинам низкой плотности. Белки и кальций молочных продуктов связывают в кишечнике насыщенные жирные и желчные кислоты, образуя нерастворимые соединения, снижают их всасывание и повышают клиренс, снижают уровень инсулина и F2-IsoPs – основного биомаркера окислительного стресса, связанного с сахарным диабетом 2 типа [40, 41].

## Заключение

МС ассоциируется с более высокими, чем у практически здоровых людей, средними концентрациями специфических IgG к пищевым антигенам, чаще выявляются повышенные уровни IgG (>100 Ед/мл), что может свидетельствовать о нарушении проницаемости кишечного барьера. Кроме того, наличие более высоких концентраций провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и TNF $\alpha$  создает состояние хронического слабовыраженного воспаления, повышающего проницаемость эпителия кишечника, усиливая поступление пищевых антигенов. Повышенное поступление антигенов, имеющих гомологичную структуру тканям организма, повышает риск

**Таблица 3.** Концентрация специфических IgG к пищевым антигенам у обследованных пациентов с метаболическим синдромом в зависимости от наличия инсулинорезистентности ( $M \pm m$ , Ед/мл)**Table 3.** The concentration of specific IgG to food antigens in examined patients with metabolic syndrome depending on the presence of insulin resistance ( $M \pm m$ , U/ml)

Антигены продуктов <i>Food antigens</i>	Пациенты с инсулинорезистентностью <i>Patients with insulin resistance</i> (n=37)	Пациенты без инсулинорезистентности <i>Patients without insulin resistance</i> (n=63)
Коровье молоко / <i>Cow's milk</i>	63,25±1,27	<b>103,72±2,20***</b>
Козье молоко / <i>Goat milk</i>	35,63±1,06	<b>57,97±1,33***</b>
Мягкий сыр / <i>Soft cheese</i>	44,05±1,95	<b>59,92±1,53**</b>
Йогурт / <i>Yogurt</i>	50,89±0,28	<b>65,19±0,15**</b>
Казеин / <i>Casein</i>	48,09±1,12	<b>56,21±1,15**</b>
Творог / <i>Cottage cheese</i>	87,36±1,19	<b>118,42±2,83***</b>
Сыр чеддер / <i>Cheddar cheese</i>	48,44±1,34	<b>57,82±1,06*</b>
Швейцарский сыр / <i>Swiss cheese</i>	44,08±1,14	<b>94,04±2,72***</b>
Масло сливочное / <i>Butter</i>	56,80±1,32	<b>64,76±1,65*</b>
Свинина / <i>Pork</i>	<b>109,40±5,18***</b>	42,05±3,84
Говядина / <i>Beef</i>	<b>47,07±0,32*</b>	40,52±0,51
Баранина / <i>Mutton</i>	<b>39,73±1,09**</b>	30,39±1,31
Крольчатина / <i>Rabbit meat</i>	<b>104,89±4,83***</b>	43,04±4,67
Индейка / <i>Turkey</i>	<b>87,16±3,39***</b>	49,18±2,63
Курица / <i>Chicken</i>	<b>110,35±4,94***</b>	49,56±5,72
Палтус / <i>Halibut</i>	<b>93,93±2,31***</b>	48,11±3,93
Кальмар / <i>Squid</i>	<b>51,59±1,30**</b>	31,73±1,14
Камбала / <i>Flounder</i>	<b>73,29±2,26**</b>	44,33±3,81
Краб / <i>Crab</i>	<b>176,89±8,85***</b>	56,22±1,42
Тунец / <i>Tuna</i>	<b>152,77±5,98***</b>	48,97±5,30
Креветки / <i>Shrimps</i>	<b>61,57±1,40*</b>	51,65±1,17
Устрицы / <i>Oysters</i>	<b>107,73±2,58*</b>	97,99±1,50
Форель / <i>Trout</i>	<b>117,41±5,34**</b>	78,07±1,79
Хек / <i>Hake</i>	<b>108,65±3,05**</b>	71,48±1,34
Лосось / <i>Salmon</i>	<b>87,36±3,05***</b>	41,61±2,23
Треска / <i>Cod</i>	<b>233,03±3,14***</b>	84,72±1,13

формирования воспалительных, нейро- и аутоиммунных заболеваний. Таким образом, при МС возрастает вероятность формирования патологических состояний. Установлено, что спектр выявляемых специфических IgG взаимосвязан с инсулинорезистентностью. Более высокие концентрации специфических IgG к мясным продуктам выявляются при МС в сочетании с инсулинорезистентностью. МС без инсулинорезистентности характеризуется более высокими концентрациями специфических IgG к молочным продуктам. Поскольку нами

не выявлено значимых различий в частоте употребления мясных и молочных продуктов у обследованных лиц, вероятно, что частота выявления антител к определенным пищевым продуктам может быть связана с особенностями их антигенной структуры и возможностью проникновения через эпителиальный барьер слизистой кишки. Возможно, именно антигенная специфичность пищевых продуктов может оказывать регуляторное влияние на формирование инсулинорезистентности при МС.

### Сведения об авторах

ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН (Архангельск, Российская Федерация):

Патракеева Вероника Павловна (*Veronika P. Patrakeeva*) – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией экологической иммунологии Института физиологии природных адаптаций

E-mail: [patrakeewa.veronika@yandex.ru](mailto:patrakeewa.veronika@yandex.ru)

<https://orcid.org/0000-0001-6219-5964>

Добродеева Лилия Константиновна (*Lilia K. Dobrodeeva*) – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории регуляторных механизмов иммунитета, директор Института физиологии природных адаптаций

E-mail: [dobrodeevalk@mail.ru](mailto:dobrodeevalk@mail.ru)

<https://orcid.org/0000-0003-3211-7716>

Самодова Анна Васильевна (Anna V. Samodova) – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией регуляторных механизмов иммунитета Института физиологии природных адаптаций

E-mail: annapoletaeva2008@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9835-8083>

Штаборов Вячеслав Анатольевич (Vyacheslav A. Schtaborov) – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории экологической иммунологии Института физиологии природных адаптаций

E-mail: schtaborov@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-1142-4410>

## Литература

- IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome. 2006. URL: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definition-of-the-metabolic-syndrome.html>
- Добродеева Л.К., Штаборов В.А. Риски формирования нарушения толерантности к пищевым антигенам // Вопросы питания. 2023. Т. 92, № 1. С. 55–62. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-1-55-62>
- Мухамедов А.М.-Т., Сабирова А.И., Исмарова Г.С., Ризаев Ч.Э., Гапирова М.Н. Нерациональное питание и его связь с параметрами метаболического синдрома // The Scientific Heritage. 2021. № 72 (2). С. 23–31. DOI: <https://doi.org/10.24412/9215-0365-2021-72-2-23-31>
- Ойноктинова О.Ш., Мацкеплишвили С.Т., Демидова Т.Ю., Аметов А.С., Масленникова О.М., Ларина В.Н. и др. Оценка влияния нездорового питания на микробиоту кишечника, митохондриальную функцию и формирование полиорганного метаболического синдрома, пути коррекции // Ожирение и метаболизм. 2022. Т. 19, № 3. P. 280–291. DOI: <https://doi.org/10.14341/omet12916>
- Bjarnason I., Scarpignato C., Holmgren E., Olszewski M., Rainsford K.D., Lanas A. Mechanisms of damage to the gastrointestinal tract from nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Gastroenterology*. 2018. Vol. 154, N 3. P. 500–514. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.10.049>
- Colucci R., Pellegrini C., Fornai M., Tirotta E., Antonioli L., Renzulli C. et al. Pathophysiology of NSAID-associated intestinal lesions in the rat: luminal bacteria and mucosal inflammation as targets for prevention // *Front. Pharmacol.* 2018. Vol. 9. Article ID 1340. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01340>
- Черевко Н.А., Скирневская А.В., Розенштейн М.Ю., Новиков П.С., Муравейник О.А., Денисов А.А. Особенности специфической гиперчувствительности к пищевым антигенам молочного и злакового кластеров у детей с расстройством аутистического спектра // Бюллетень сибирской медицины. 2018. Т. 17, № 1. С. 159–166. DOI: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-1-159-166>
- Новиков П.С., Черевко Н.А., Кондаков С.Э. Специфическая гиперчувствительность к пищевым антигенам – триггер развития анемии и гипотиреоза // Российский иммунологический журнал. 2017. Т. 11, № 4. С. 740–742.
- Kaličanin D., Brčić L., Barić A., Zlodre S., Barbačić M., Lovrić V.T. et al. Evaluation of correlations between food-specific antibodies and clinical aspects of Hashimoto's thyroiditis // *J. Am. Coll. Nutr.* 2019. Vol. 38, N 3. P. 259–266. DOI: <https://doi.org/10.1080/07315724.2018.1503103>
- Vojdani A., Kharratian D., Mukherjee P.S. The prevalence of antibodies against wheat and milk proteins in blood donors and their contribution to neuroimmune reactivities // *Nutrients*. 2013. Vol. 6, N 1. P. 15–36. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu6010015>
- Антюхин М.А., Парцерняк А.С. Изучение роли мелатонина и хронического воспаления в развитии и прогрессировании метаболического синдрома у лиц молодого возраста // Известия российской военно-медицинской академии. 2020. Т. 39, № S1-1. С. 9–12.
- Suárez-Reyes A., Villegas-Valverde C.A. Implications of low-grade inflammation in SARS-CoV-2 immunopathology // *MEDICC Rev.* 2021. Vol. 23, N 2. Article ID 42. DOI: <https://doi.org/10.37757/MR2021.V23.N2.4>
- Lawler P.R., Bhatt D.L., Godoy L.C., Lüscher T.F., Bonow R.O., Verma S. et al. Targeting cardiovascular inflammation: next steps in clinical translation // *Eur. Heart J.* 2021. Vol. 42. P. 113–131. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa099>
- Fouad Y.A., Aanei C. Revisiting the hallmarks of cancer // *Am. J. Cancer Res.* 2017. Vol. 7, N 5. P. 1016–1036.
- Maeda K., Mehta H., Drevets D.A., Coggeshall K.M. IL-6 increases B-cell IgG production in a feed-forward proinflammatory mechanism to skew hematopoiesis and elevate myeloid production // *Blood*. 2010. Vol. 115, N 23. P. 4699–4706. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2009-07-230631>
- Kawano Y., Noma T., Yata J. Regulation of human IgG subclass production by cytokines. IFN-gamma and IL-6 act antagonistically in the induction of human IgG1 but additively in the induction of IgG2 // *J. Immunol.* 1994. Vol. 153, N 11. P. 4948–4958.
- Lian M., Wang Q., Chen S., Yang Y., Hong G. The association of serum immunoglobulin and complement levels and liver fibrosis and inflammation stage in patients with chronic hepatitis B // *J. Viral Hepat.* 2023. Vol. 30, N 5. P. 437–447. DOI: <https://doi.org/10.1111/jvh.13810>
- Evgenikos N., Bartolo D.C., Hamer-Hodges D.W., Ghosh S. Immunoglobulin G and albumin levels in whole gut lavage fluid provide an objective measure of pouch ileitis // *Br. J. Surg.* 2000. Vol. 87, N 6. P. 808–813. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.2000.01424.x>
- Ditě P., Trna J., Kinkor Z., Novotný I., Lata J., Kianička B. et al. Unusual multiorgan immunoglobulin G4 (IgG4) inflammation: autoimmune pancreatitis, Mikulicz syndrome, and IgG4 mastitis // *Gut Liver*. 2013. Vol. 7, N 5. P. 621–624. DOI: <https://doi.org/10.5009/gnl.2013.7.5.621>
- Kulkarni D.H., Gustafsson J.K., Knoop K.A., McDonald K.G., Bidani S.S., Davis J.E. et al. Goblet cell associated antigen passages support the induction and maintenance of oral tolerance // *Mucosal Immunol.* 2020. Vol. 13, N 2. P. 271–282. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41385-019-0240-7>
- Wang L., Srinivasan S., Theiss A.L., Merlin D., Sitaraman S.V. Interleukin-6 induces keratin expression in intestinal epithelial cells: potential role of keratin-8 in interleukin-6-induced barrier function alterations // *J. Biol. Chem.* 2007. Vol. 282, N 11. P. 8219–8227. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M604068200>
- He W.Q., Wang J., Sheng J.Y., Zha J.M., Graham W.V., Turner J.R. Contributions of myosin light chain kinase to regulation of epithelial paracellular permeability and mucosal homeostasis // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21, N 3. P. 993. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21030993>
- Kaminsky L.W., Al-Sadi R., Ma T.Y. IL-1β and the intestinal epithelial tight junction barrier // *Front. Immunol.* 2021. Vol. 12. Article ID 767456. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.767456>
- Добродеева Л.К., Штаборов В.А., Меньшикова Е.А., Добродеев К.Г. Активность иммунных реакций в зависимости от характера питания и состояния органов желудочно-кишечного тракта. Екатеринбург : УрО РАН, 2018. 172 с. ISBN 978-5-7691-2505-8.
- Ikeda S., Tamura Y., Kakehi S., Sanada H., Kawamori R., Watada H. Exercise-induced increase in IL-6 level enhances GLUT4 expression and insulin sensitivity in mouse skeletal muscle // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2016. Vol. 473, N 4. P. 947–952. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.03.159>
- Tang H., Xie M., Lei Y., Zhou L., Xu Y., Cai J. The roles of aerobic exercise training and suppression IL-6 gene expression by RNA interference in the development of insulin resistance // *Cytokine*. 2013. Vol. 61, N 2. P. 394–405. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2012.11.027>
- Ahn J., Baik J.W., Kim D., Choi K., Lee S., Park S.-M. et al. In vivo photoacoustic monitoring of vasoconstriction induced by acute hyperglycemia // *Photoacoustics*. 2023. Vol. 30. Article ID 100485. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pacs.2023.100485>
- Ceriello A., Esposito K., Piconi L., Ihnat M.A., Thorpe J.E., Testa R. et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients // *Diabetes*. 2008. Vol. 57, N 5. P. 1349–1354. DOI: <https://doi.org/10.2337/db08-0063>
- Mongelli-Sabino B.M., Canuto L.P., Collares-Buzato C.B. Acute and chronic exposure to high levels of glucose modulates tight junction-associated epithelial barrier function in a renal tubular cell line // *Life Sci.* 2017. Vol. 188. P. 149–157. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.09.004>
- Steffner A., Schubart A., Storch M., Amini A., Mather I., Lassmann H., Linington C. Butyrophilin, a milk protein, modulates the cephalothogenic t cell response to myelin oligodendrocyte glycoprotein in experimental autoimmune encephalomyelitis // *J. Immunol.* 2000. Vol. 165, N 5. P. 2859–2865. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.165.5.2859>

31. Vojdani A. The characterization of the repertoire of wheat antigens and peptides involved in the humoral immune responses in patients with gluten sensitivity and Crohn's disease // *ISRN Allergy*. 2011. Vol. 2011. Article ID 950104. DOI: <https://doi.org/10.5402/2011/950104>
32. Lunardi C., Nanni L., Tiso M., Mingari M.C., Bason C., Oliveri M. et al. Glycine-rich cell wall proteins act as specific antigen targets in autoimmune and food allergic disorders // *Int. Immunol*. 2000. Vol. 12, N 5. P. 647–657. DOI: <https://doi.org/10.1093/intimm/12.5.647>
33. Liu R., Holck A.L., Yang E., Liu C., Xue W. Tropomyosin from tilapia (*Oreochromis mossambicus*) as an allergen // *Clin. Exp. Allergy*. 2013. Vol. 43, N 3. P. 365–377. DOI: <https://doi.org/10.1111/cea.12056>
34. Gershteyn I., Ferreira L. Immunodietica: a data-driven approach to investigate interactions between diet and autoimmune disorders // *J. Transl. Autoimmun.* 2019. Vol. 28, N 1. Article ID 100003. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2019.100003>
35. Vojdani A. Molecular mimicry as a mechanism for food immune reactivities and autoimmunity // *Altern. Ther. Health Med*. 2015. Vol. 21, suppl. 1. P. 34–45.
36. Fretts A.M., Follis J.L., Nettleton J.A., Lemaitre R.N., Ngwa J.S., Wojczynski M.K. et al. Consumption of meat is associated with higher fasting glucose and insulin concentrations regardless of glucose and insulin genetic risk scores: a meta-analysis // *Am. J. Clin. Nutr*. 2015. Vol. 102, N 5. P. 1266–1278. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.101238>
37. Zelber-Sagi S., Ivancovsky-Wajcman D., Isakov N.F., Webb M., Orenstein D., Shibolet O. et al. High red and processed meat consumption is associated with non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance // *J. Hepatol*. 2018. Vol. 68, N 6. P. 1239–1246. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.01.015>
38. Clapham A.R., Root M.M., Ekker-Runde C. Body mass index mediates the association between meat intake and insulin sensitivity // *Nutr. Res*. 2020. Vol. 80. P. 28–35. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2020.06.008>
39. Peppas M., Goldberg T., Cai W., Rayfield E., Vlassara H. Glycotoxins: a missing link in the «relationship of dietary fat and meat intake in relation to risk of type 2 diabetes in men» // *Diabetes Care*. 2002. Vol. 25. P. 1898–1899. DOI: <https://doi.org/10.2337/diacare.25.10.1898>
40. van Meijl L.E.C., Vrolix R., Mensink R.P. Dairy product consumption and the metabolic syndrome // *Nutr. Res. Rev*. 2008. Vol. 21, N 2. P. 148–157. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0954422408116997>
41. Khorraminezhad L., Bilodeau J.-F., Greffard K., Larose J., Rudkowska I. Impact of dairy intake on plasma F2-Isoprostane profiles in overweight subjects with hyperinsulinemia: a randomized crossover trial // *Nutrients*. 2021. Vol. 13, N 6. P. 2088. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13062088>

## References

1. IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome. 2006. URL: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idf-consensus-worldwide-definition-of-the-metabolic-syndrome.html>
2. Dobrodeeva L.K., Shtaborov V.A. The reasons for the formation of tolerance to food antigens. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2023; 92 (1): 55–62. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-1-55-62> (in Russian)
3. Mukhamedov A.M.-T., Sabirova A.I., Ismarova G.S., Rizaev Ch.E., Gapirova M.N. The irrational eating and its relationship with the parameters of the metabolic syndrome. *The Scientific Heritage*. 2021; 72 (2): 23–31. DOI: <https://doi.org/10.24412/9215-0365-2021-72-2-23-31> (in Russian)
4. Oynotkinova O.S., Matskeplishvili S.T., Demidova T.Y., Ametov A.S., Maslennikova O.M., Larina V.N., et al. Evaluation of the impact of unhealthy nutrition on the intestinal microbiota, mitochondrial function and the formation of multiple organ metabolic syndrome, ways of correction. *Ozhirenie i metabolism* [Obesity and Metabolism]. 2022; 19 (3): 280–1. DOI: <https://doi.org/10.14341/omet12916> (in Russian)
5. Bjarnason I., Scarpignato C., Holmgren E., Olszewski M., Rainsford K.D., Lanas A. Mechanisms of damage to the gastrointestinal tract from nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology*. 2018; 154 (3): 500–14. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.10.049>
6. Colucci R., Pellegrini C., Fornai M., Tirotta E., Antonioli L., Renzulli C., et al. Pathophysiology of NSAID-associated intestinal lesions in the rat: luminal bacteria and mucosal inflammation as targets for prevention. *Front Pharmacol*. 2018; 9: 1340. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01340>
7. Cherevko N.A., Skirnevskaya A.V., Rozenshteyn M.Yu., Novikov P.S., Muraveynik O.A., Denisov A.A. Features of specific food hypersensitivity to dairy and cereal products in children with autism spectrum disorder. *Byulleten' sibirskoy meditsiny* [Bulletin of Siberian Medicine]. 2018; 17 (1): 159–66. DOI: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-1-159-166> (in Russian)
8. Novikov P.S., Cherevko N.A., Kondakov S.E. Specific hypersensitivity to food antigens is a trigger for the development of anemia and hypothyroidism. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal* [Russian Journal of Immunology]. 2017; 20 (4): 740–2. (in Russian)
9. Kaličanin D., Brčić L., Barić A., Zlodre S., Barbačić M., Lovrić V.T., et al. Evaluation of correlations between food-specific antibodies and clinical aspects of Hashimoto's thyroiditis. *J Am Coll Nutr*. 2019; 38 (3): 259–66. DOI: <https://doi.org/10.1080/07315724.2018.1503103>
10. Vojdani A., Kharrazian D., Mukherjee P.S. The prevalence of antibodies against wheat and milk proteins in blood donors and their contribution to neuroimmune reactivities. *Nutrients*. 2013; 6 (1): 15–36. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu6010015>
11. Antyukhin M.A., Partsernyak A.S. Study of the role of melatonin and chronic inflammation in the development and progression of the metabolic syndrome in young people. *Izvestiya Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii* [Proceedings of the Russian Military Medical Academy]. 2020; 39 (S1-1): 9–12. (in Russian)
12. Suárez-Reyes A., Villegas-Valverde C.A. Implications of low-grade inflammation in SARS-CoV-2 immunopathology. *MEDICC Rev*. 2021; 23 (2): 42. DOI: <https://doi.org/10.37757/MR2021.V23.N2.4>
13. Lawler P.R., Bhatt D.L., Godoy L.C., Lüscher T.F., Bonow R.O., Verma S., et al. Targeting cardiovascular inflammation: next steps in clinical translation. *Eur Heart J*. 2021; 42: 113–31. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa099>
14. Fouad Y.A., Aanei C. Revisiting the hallmarks of cancer. *Am J Cancer Res*. 2017; 7 (5): 1016–36.
15. Maeda K., Mehta H., Drevets D.A., Coggeshall K.M. IL-6 increases B-cell IgG production in a feed-forward proinflammatory mechanism to skew hematopoiesis and elevate myeloid production. *Blood*. 2010; 115 (23): 4699–706. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2009-07-230631>
16. Kawano Y., Noma T., Yata J. Regulation of human IgG subclass production by cytokines. IFN-gamma and IL-6 act antagonistically in the induction of human IgG1 but additively in the induction of IgG2. *J Immunol*. 1994; 153 (11): 4948–58.
17. Lian M., Wang Q., Chen S., Yang Y., Hong G. The association of serum immunoglobulin and complement levels and liver fibrosis and inflammation stage in patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*. 2023; 30 (5): 437–47. DOI: <https://doi.org/10.1111/jvh.13810>
18. Evgenikos N., Bartolo D.C., Hamer-Hodges D.W., Ghosh S. Immunoglobulin G and albumin levels in whole gut lavage fluid provide an objective measure of pouch ileitis. *Br J Surg*. 2000; 87 (6): 808–13. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.2000.01424.x>
19. Dítě P., Trna J., Kinkor Z., Novotný I., Lata J., Kianička B., et al. Unusual multiorgan immunoglobulin G4 (IgG4) inflammation: autoimmune pancreatitis, Mikulicz syndrome, and IgG4 mastitis. *Gut Liver*. 2013; 7 (5): 621–4. DOI: <https://doi.org/10.5009/gnl.2013.7.5.621>
20. Kulkarni D.H., Gustafsson J.K., Knoop K.A., McDonald K.G., Bidani S.S., Davis J.E., et al. Goblet cell associated antigen passages support the induction and maintenance of oral tolerance. *Mucosal Immunol*. 2020; 13 (2): 271–82. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41385-019-0240-7>
21. Wang L., Srinivasan S., Theiss A.L., Merlin D., Sitaraman S.V. Interleukin-6 induces keratin expression in intestinal epithelial cells: potential role of keratin-8 in interleukin-6-induced barrier function alterations. *J Biol Chem*. 2007; 282 (11): 8219–27. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M604068200>
22. He W.Q., Wang J., Sheng J.Y., Zha J.M., Graham W.V., Turner J.R. Contributions of myosin light chain kinase to regulation of epithelial paracellular permeability and mucosal homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (3): 993. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21030993>
23. Kaminsky L.W., Al-Sadi R., Ma T.Y. IL-1β and the intestinal epithelial tight junction barrier. *Front Immunol*. 2021; 12: 767456. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.767456>
24. Dobrodeeva L.K., Shtaborov V.A., Men'shikova E.A., Dobrodeev K.G. The activity of immune responses depending on the nature of nutrition and the state of the gastrointestinal tract. *Ekaterinburg: UrO RAN*, 2018: 172 p. ISBN 978-5-7691-2505-8. (in Russian)
25. Ikeda S., Tamura Y., Kakehi S., Sanada H., Kawamori R., Watada H. Exercise-induced increase in IL-6 level enhances GLUT4 expression and insulin sensitivity in mouse skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016; 473 (4): 947–52. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.03.159>
26. Tang H., Xie M., Lei Y., Zhou L., Xu Y., Cai J. The roles of aerobic exercise training and suppression IL-6 gene expression by RNA inter-

- ference in the development of insulin resistance. *Cytokine*. 2013; 61 (2): 394–405. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2012.11.027>
27. Ahn J., Baik J.W., Kim D., Choi K., Lee S., Park S.-M., et al. In vivo photoacoustic monitoring of vasoconstriction induced by acute hyperglycemia. *Photoacoustics*. 2023; 30: 100485. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pacs.2023.100485>
  28. Ceriello A., Esposito K., Piconi L., Ihnat M.A., Thorpe J.E., Testa R., et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2008; 57 (5): 1349–54. DOI: <https://doi.org/10.2337/db08-0063>
  29. Mongelli-Sabino B.M., Canuto L.P., Collares-Buzato C.B. Acute and chronic exposure to high levels of glucose modulates tight junction-associated epithelial barrier function in a renal tubular cell line. *Life Sci*. 2017; 188: 149–57. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.09.004>
  30. Steffèr A., Schubart A., Storch M., Amini A., Mather I., Lassmann H., Linington C. Butyrophilin, a milk protein, modulates the encephalitogenic t cell response to myelin oligodendrocyte glycoprotein in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*. 2000; 165 (5): 2859–65. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.165.5.2859>
  31. Vojdani A. The characterization of the repertoire of wheat antigens and peptides involved in the humoral immune responses in patients with gluten sensitivity and Crohn's disease. *ISRN Allergy*. 2011; 2011: 950104. DOI: <https://doi.org/10.5402/2011/950104>
  32. Lunardi C., Nanni L., Tiso M., Mingari M.C., Bason C., Oliveri M., et al. Glycine-rich cell wall proteins act as specific antigen targets in autoimmune and food allergic disorders. *Int Immunol*. 2000; 12 (5): 647–57. DOI: <https://doi.org/10.1093/intimm/12.5.647>
  33. Liu R., Holck A.L., Yang E., Liu C., Xue W. Tropomyosin from tilapia (*Oreochromis mossambicus*) as an allergen. *Clin Exp Allergy*. 2013; 43 (3): 365–77. DOI: <https://doi.org/10.1111/cea.12056>
  34. Gershteyn I., Ferreira L. Immunodietica: a data-driven approach to investigate interactions between diet and autoimmune disorders. *J Transl Autoimmun*. 2019; 28 (1): 100003. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2019.100003>
  35. Vojdani A. Molecular mimicry as a mechanism for food immune reactivities and autoimmunity. *Altern Ther Health Med*. 2015; 21 (suppl 1): 34–45.
  36. Fretts A.M., Follis J.L., Nettleton J.A., Lemaitre R.N., Ngwa J.S., Wojczynski M.K., et al. Consumption of meat is associated with higher fasting glucose and insulin concentrations regardless of glucose and insulin genetic risk scores: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2015; 102 (5): 1266–78. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.101238>
  37. Zelber-Sagi S., Ivancovsky-Wajcman D., Isakov N.F., Webb M., Orenstein D., Shibolet O., et al. High red and processed meat consumption is associated with non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *J Hepatol*. 2018; 68 (6): 1239–46. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.01.015>
  38. Clapham A.R., Root M.M., Ekker-Runde C. Body mass index mediates the association between meat intake and insulin sensitivity. *Nutr Res*. 2020; 80: 28–35. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2020.06.008>
  39. Peppas M., Goldberg T., Cai W., Rayfield E., Vlassara H. Glycotoxins: a missing link in the «relationship of dietary fat and meat intake in relation to risk of type 2 diabetes in men». *Diabetes Care*. 2002; 25: 1898–9. DOI: <https://doi.org/10.2337/diacare.25.10.1898>
  40. van Meijl L.E.C., Vrolix R., Mensink R.P. Dairy product consumption and the metabolic syndrome. *Nutr Res Rev*. 2008; 21 (2): 148–57. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0954422408116997>
  41. Khorraminezhad L., Bilodeau J.-F., Greffard K., Larose J., Rudkowska I. Impact of dairy intake on plasma F2-Isoprostane profiles in overweight subjects with hyperinsulinemia: a randomized crossover trial. *Nutrients*. 2021; 13 (6): 2088. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13062088>

**Для корреспонденции**

Николаева Нина Борисовна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)  
 Адрес: 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2  
 Телефон: (903) 729-16-55  
 E-mail: ninaboris2010@mail.ru  
<https://orcid.org/0009-0000-0089-8576>

Ших Е.В.<sup>1</sup>, Николаева Н.Б.<sup>1</sup>, Молчанова Н.Б.<sup>2</sup>, Елизарова Е.В.<sup>1</sup>

## Коррекция дисбиоза кишечника как перспективное направление профилактики нейровоспаления и когнитивных нарушений

Correction of gut dysbiosis as a promising direction in the prevention of neuroinflammation and cognitive impairment

Shikh E.V.<sup>1</sup>, Nikolaeva N.B.<sup>1</sup>, Molchanova N.B.<sup>2</sup>, Elizarova E.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> Биомедицинский холдинг «Атлас», 123423, г. Москва, Российская Федерация

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Atlas Biomed Group, 123423, Moscow, Russian Federation

*В последние годы получены новые данные о роли дисбиоза кишечника в механизмах патогенеза нейровоспаления и нейродегенерации при болезни Альцгеймера (БА), а также о влиянии рационов питания (средиземноморская диета, рацион MIND) и пробиотиков на коррекцию дисбиоза и замедление развития когнитивных нарушений. Представляется целесообразным привлечь внимание практикующих врачей к необходимости профилактики когнитивной дисфункции путем коррекции рациона питания, применения про- и пребиотиков.*

*Цель работы – на основании анализа опубликованных данных о двустороннем взаимодействии между микробиотой толстой кишки и головным мозгом и изменениях микробиоты у пациентов с когнитивным расстройством и БА изучить возможность применения определенных рационов питания, а также про- и пребиотиков для коррекции дисбиоза и ранней профилактики когнитивной дисфункции.*

**Финансирование.** Исследование не имело финансовой поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

**Вклад авторов.** Концепция и дизайн исследования – Ших Е.В.; сбор материала – Николаева Н.Б., Молчанова Н.Б.; обработка материала – Николаева Н.Б., Елизарова Е.В.; написание текста – Николаева Н.Б., Молчанова Н.Б.; редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все авторы.

**Для цитирования:** Ших Е.В., Николаева Н.Б., Молчанова Н.Б., Елизарова Е.В. Коррекция дисбиоза кишечника как перспективное направление профилактики нейровоспаления и когнитивных нарушений // Вопросы питания. 2023. Т. 92, № 6. С. 107–119. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-6-107-119>

**Статья поступила в редакцию** 20.07.2023. **Принята в печать** 30.10.2023.

**Contribution.** Concept and design of the study – Shikh E.V.; collection of material – Nikolaeva N.B., Molchanova N.B.; processing of material – Nikolaeva N.B., Elizarova E.V.; writing the text – Nikolaeva N.B., Molchanova N.B.; editing the text, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

**Funding.** The study was not sponsored.

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

**For citation:** Shikh E.V., Nikolaeva N.B., Molchanova N.B., Elizarova E.V. Correction of gut dysbiosis as a promising direction in the prevention of neuroinflammation and cognitive impairment. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2023; 92 (6): 107–119. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-6-107-119> (in Russian)

**Received** 20.07.2023. **Accepted** 30.10.2023.

**Материал и методы.** Проведен поиск отечественной и зарубежной литературы, посвященной микробиоте кишечника, оси «кишечник–мозг»; нарушениям микробиоты у пациентов с БА; механизмам нейровоспаления и нейродегенерации; роли рациона питания, в частности рациона MIND, пре- и пробиотиков в профилактике когнитивной дисфункции через поисковую систему PubMed, поисковую интернет-платформу Semantic Scholar Google и отечественную научную электронную библиотеку Cyberleninka. Проанализировано 72 источника литературы.

**Результаты.** В патогенезе нейровоспаления и нейродегенерации важная роль принадлежит дисбиозу кишечника и нарушению целостности кишечного барьера. Изменения микробиоты у пациентов с когнитивным расстройством и БА ассоциированы с тяжестью заболевания и в целом характеризуются увеличением численности грамотрицательных микроорганизмов в филумах Bacteroidetes и Proteobacteria и снижением численности грамположительных микроорганизмов в филумах Firmicutes и Actinobacteria. Рост численности грамотрицательных микроорганизмов приводит к повышению выброса липополисахаридов, нарушающих целостность слизистой оболочки кишечника и, через ряд этапов, иницирующих нейровоспаление. Курсовое применение пробиотиков, содержащих представителей родов Bifidobacterium и Lactobacillus, в частности штаммы Bifidobacterium breve A1 и Lactobacillus plantarum C29, приводит к улучшению когнитивных функций, что можно объяснить противовоспалительными и антиоксидантными эффектами. Многолетние проспективные исследования влияния рационов питания, таких как средиземноморская диета и рацион MIND, наглядно показывают замедление регресса когнитивных функций у пожилых людей, изначально не имевших деменции, а также у пациентов с БА. Так, по данным разных исследований, у лиц, строго придерживавшихся средиземноморской диеты в течение 6–9 лет, риск развития когнитивных нарушений снижается на 23–39%. Соблюдение рациона MIND в течение 6 лет имеет статистически значимую связь с более высокими показателями вербальной памяти. Коррекция дисбиоза кишечника, в том числе путем назначения пробиотиков, пребиотиков и введения рациона питания к паттерну рациона MIND, является самым доступным и рациональным методом ранней профилактики когнитивной дисфункции.

**Заключение.** Перспективной стратегией в ранней профилактике нейровоспаления, когнитивных нарушений и деменции является поддержание равновесия микробиоты кишечника. Решение этой задачи достигается коррекцией рациона питания, расширением использования пищевых волокон и обоснованным применением пробиотиков и пребиотиков.

**Ключевые слова:** микробиота кишечника; дисбиоз, нейровоспаление; когнитивная дисфункция; пребиотики; пробиотики

*In recent years new data have been obtained on the role of intestinal dysbiosis in the pathogenesis mechanisms of neuroinflammation and neurodegeneration in Alzheimer's disease (AD), as well as on the influence of dietary patterns (Mediterranean diet, MIND diet) and probiotics on the correction of dysbiosis and slowing down the development of cognitive disorders. It seems reasonable to draw the attention of practicing physicians to the need to prevent cognitive dysfunction through dietary correction, probiotics and prebiotics intake.*

**The purpose** of the research was to study the possibility of using certain dietary patterns, as well as intake of probiotics and prebiotics for the correction of dysbiosis and early prevention of cognitive dysfunction, basing on the analysis of published data on the bidirectional communication between the colon microbiota and the brain and microbiota changes in patients with cognitive dysfunction and AD.

**Material and methods.** We searched domestic and foreign literature devoted to gut microbiota, the “gut-brain” axis, microbiota disorders in AD patients; mechanisms of neuroinflammation and neurodegeneration; the role of dietary patterns, in particular MIND diet, pre- and probiotics in the prevention of cognitive dysfunction – via PubMed search engine, Semantic Scholar Google Internet search platform and domestic scientific electronic library Cyberleninka. 72 literature sources were analyzed.

**Results.** Intestinal dysbiosis and disruption of intestinal barrier integrity play an important role in the pathogenesis of neuroinflammation and neurodegeneration. Changes in the microbiota in patients with cognitive impairment and AD are associated with disease severity and are generally characterized by increased numbers of Gram-negative microorganisms in Bacteroidetes and Proteobacteria phyla and decreased numbers of Gram-positive microorganisms in Firmicutes and Actinobacteria phyla. An increase in gram-negative microorganisms abundance leads to elevated release of lipopolysaccharides (LPS) that disrupt the integrity of the intestinal mucous barrier and, through a series of steps, initiate neuroinflammation. Course application of probiotics containing representatives of Bifidobacterium and Lactobacillus genera, in particular, Bifidobacterium breve A1 and Lactobacillus plantarum C29 strains, leads to improved cognitive function, which can be explained by anti-inflammatory and antioxidant effects. Long-term prospective studies of the effects of dietary patterns such as the Mediterranean diet and the MIND diet clearly show delayed regression of cognitive function in older adults without initial dementia as well as in patients with AD. For example, according to various studies, individuals who have strictly adhered to the Mediterranean diet for 6–9 years have a 23–39% lower risk of developing cognitive impairment. Adherence to the MIND diet for 6 years has a statistically significant association with higher verbal memory scores. Correction of gut dysbiosis, including through the administration of probiotics, prebiotics and bringing the diet to the MIND diet pattern, is the most affordable and rational method for early prevention of cognitive dysfunction.

**Conclusion.** A promising strategy in the early prevention of neuroinflammation, cognitive impairment and dementia is to maintain the balance of the gut microbiota. The solution to this problem is achieved by adjusting the dietary pattern, increasing the use of dietary fiber and prebiotics and reasonable use of probiotics.

**Keywords:** intestinal microbiota; dysbiosis; neuroinflammation; cognitive dysfunction; prebiotics, probiotics

Публикации последнего десятилетия свидетельствуют о важной, а возможно, и определяющей роли микробиоты человека в местном и системном воспалительном ответе, а также в других адаптивных реакциях организма. Наибольшим разнообразием состава микроорганизмов и их наибольшей численностью характе-

ризуется биотоп кишечника по сравнению с биотопами иных локализаций. Биотопу кишечника принадлежит ключевая роль в реакциях системного воспаления и формировании и поддержании двусторонней коммуникации с головным мозгом. Углубленное изучение этой двусторонней коммуникации, получившей название

ось «кишечник–мозг», привело к пониманию роли изменений кишечной микробиоты в развитии таких процессов, как нейровоспаление и нейродегенерация, лежащих в основе когнитивных нарушений и деменции. Правильный рацион питания и применение пре- и пробиотиков – важные инструменты для профилактики и коррекции дисбиоза кишечника, а следовательно, и для профилактики когнитивной дисфункции и потенциальной последующей деменции. Эти подходы обоснованы особенностями биохимических и патофизиологических механизмов, происходящих в организме и головном мозге в процессе старения. Задачу данного обзора авторы видят в привлечении внимания врачебного сообщества к этой проблеме и необходимым практическим шагам по профилактике дисбиоза или его коррекции.

**Цель** работы – на основании анализа опубликованных данных о двустороннем взаимодействии между микробиотой толстой кишки и головным мозгом и изменениях микробиоты у пациентов с когнитивным расстройством и болезнью Альцгеймера (БА) изучить возможность применения определенных рационов питания, а также про- и пребиотиков для коррекции дисбиоза и ранней профилактики когнитивной дисфункции.

## Материал и методы

Проведен поиск отечественной и зарубежной литературы, посвященной микробиоте кишечника, оси «кишечник–мозг»; нарушениям микробиоты у пациентов с БА; механизмам нейровоспаления и нейродегенерации; роли рациона питания, в частности рациона MIND, пре- и пробиотиков в профилактике когнитивной дисфункции через поисковую систему PubMed, поисковую интернет-платформу SemanticScholar Google и отечественную научную электронную библиотеку Cyberleninka. Проанализировано 72 источника литературы.

## Пути и механизмы взаимодействия микробиоты кишечника с головным мозгом

Функции кишечной микробиоты и механизмы ее взаимодействий в организме человека уникальны и многообразны. Проблема ранней профилактики нарушений когнитивных функций тесно связана с взаимодействием кишечной микробиоты и головного мозга. Это двунаправленное взаимодействие, в реализации которого участвуют, во-первых, нейронные сигналы, проходящие по блуждающему нерву и соединяющие нейрональную сеть кишечника и головной мозг [1, 2]. Второй механизм – посредством метаболитов и прочих соединений, образующихся в результате метаболических процессов в микробиоте либо в результате взаимодействия микроорганизмов с организмом-хозяином. Некоторые из этих соединений проникают через гема-

тоэнцефалический барьер (ГЭБ) и участвуют в нейрогенезе, миелинизации, функционировании ГЭБ и клеток глии, синтезе нейромедиаторов, метаболизме липидов, синаптическом прунинге и в некоторых других процессах (см. таблицу).

## Дисбиоз кишечника, хроническое системное воспаление и их связь с патогенезом болезни Альцгеймера

Информация о роли дисбиоза в развитии когнитивных нарушений постоянно расширяется. В экспериментальных исследованиях с использованием модели БА у мышей было показано, что накоплению  $\beta$ -амилоида в головном мозге предшествовали изменения кишечной микробиоты и нарушения регуляции процессов гомеостаза в кишечнике [25]. В другом исследовании мышам трансгенной модели ADLPAPT с характерной для БА патологией ( $\beta$ -амилоид, нейрофибриллярные клубочки, реактивный глиоз и дефекты памяти), воспалением в кишечнике и повышенной проницаемостью кишечной стенки была пересажена кишечная микробиота диких мышей. После пересадки у трансгенных мышей были отмечены регресс амилоида и тау-белка и восстановление целостности кишечного барьера [26].

Микробиота пациентов с БА по сравнению с пациентами контрольной группы, не имевшими когнитивных нарушений и сопоставимыми по возрасту, полу, этнической принадлежности и частоте сахарного диабета 2 типа, характеризуется как меньшим разнообразием, так и снижением численности микроорганизмов в филумах *Firmicutes* (семейств *Ruminococcaceae*, *Turicibacteraceae*, *Peptostreptococcaceae* и др.) и *Actinobacteria* (род *Bifidobacterium* и *Adlercreutzia*) и увеличением в филумах *Bacteroidetes* (род *Bacteroides* и *Alistipes*) и *Proteobacteria*. Была выявлена связь между увеличением численности микроорганизмов в преобладающих филумах и ликворными маркерами БА и степени тяжести заболевания:  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ , фосфорилированными тау-белками (ptau) и коэффициентом нейродегенерации (ptau/ $A\beta_{42}$ ) [27].

В сравнительном исследовании, включавшем пациентов с БА, пациентов с умеренным когнитивным расстройством (УКР) и здоровых субъектов, было показано снижение разнообразия микробиоты у пациентов с БА по сравнению не только со здоровыми субъектами, но и с пациентами с УКР. Кроме того, у пациентов с БА по сравнению со здоровыми лицами была значимо снижена доля микроорганизмов филума *Firmicutes* ( $p=0,008$ ) и повышена доля филума *Proteobacteria* ( $p=0,024$ ). Изменения микробиома тесно коррелировали с оценками тяжести клинического течения БА, проведенными с использованием опросников и шкал для оценки когнитивных и функциональных способностей пациентов в таких областях, как память, ориентация, решение проблем, социальная деятельность, свободное время, уход за собой: MMSE (Краткая шкала оценки психи-

Влияние на головной мозг соединений, в синтезе и/или деградации которых прямо или опосредованно участвует кишечная микробиота

*Effect on the brain of compounds in the synthesis and/or degradation of which the intestinal microbiota directly or indirectly participates*

Название соединения <i>Compound</i>	Механизм влияния <i>The mechanism of the influence</i>	Источник литературы <i>Literature source</i>
<b>Короткоцепочечные жирные кислоты / Short chain fatty acids</b>		
Ацетат, бутират, пропионат <i>Acetate, butyrate, propionate</i>	Восстанавливают морфологию и функцию микроглии за счет активации GPR43-рецепторов	[3]
	Предотвращают развитие нейровоспаления и нейродегенерации, вызывая активацию регуляторных Т-клеток, понижая активацию микроглии и экспрессию в головном мозге провоспалительных цитокинов интерлейкинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6), фактора некроза опухоли $\alpha$	[4, 5]
	Модулируют экспрессию нейротрофического фактора мозга (BDNF) в стволе мозга и гипоталамусе	[6]
	Предотвращают повышение проницаемости ГЭБ и развитие нейровоспаления за счет повышения экспрессии TJ-протеинов, увеличения прочности кишечного барьера и предотвращения проникновения в системный кровоток липополисахаридов	[7, 8]
<b>Нейромедиаторы / Neurotransmitters</b>		
Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) <i><math>\gamma</math>-Aminobutyric acid (GABA)</i>	В зрелом (взрослом) головном мозге ингибирует проведение нервных импульсов. Участвует в регуляции поведения и когнитивных функций. Активирует тканевое дыхание и выработку энергии	[9, 10]
Серотонин <i>Serotonin</i>	Модулирует нейровоспаление за счет взаимодействия с рецепторами серотонина (5-НТ) микроглии и высвобождения цитокин-несущих экзосом. Участвует в регуляции настроения, поведения, механизмах памяти и обучаемости	[11, 12]
Ацетилхолин <i>Acetylcholine</i>	Регулирует переход от сна к бодрствованию. Участвует в механизмах памяти и мышления, в регуляции эмоций, в реализации способности к самообслуживанию и социальной жизни	[13]
Дофамин <i>Dopamine</i>	Улучшает память, внимание. Участвует в формировании эмоций, мотивации, ощущения предвкушения. Снижает выраженность дефицита моторных функций. Защищает нейроны от деградации	[14, 15]
Гистамин <i>Histamine</i>	Регулирует цикл «сон–бодрствование». Предотвращает возникновение депрессивного поведения	[16]
Норадреналин <i>Noradrenaline</i>	Мобилизует мозг и организм для быстрой ответной реакции. Обеспечивает настороженность и быстроту реакции. Участвует в механизмах памяти и обучаемости	[17]
<b>Гормоны / Hormones</b>		
Мелатонин <i>Melatonin</i>	Регулирует циркадный ритм. Модулирует секрецию других гормонов и биологически активных веществ, концентрация которых зависит от времени суток. Поддерживает гомеостаз в организме. Регулирует циркадные ритмы кишечной микробиоты	[18, 19]
<b>Аминокислоты / Amino acids</b>		
Глутамин <i>Glutamine</i>	Участвует в молекулярных механизмах обучения, запоминания. Обеспечивает синаптическую пластичность, функционирование нейромедиаторных и гормональных сигнальных путей	[20]
Триптофан <i>Tryptophan</i>	Прекурсор серотонина (а затем мелатонина) и ниацина	[21]
Лейцин, изолейцин, валин <i>Leucine, isoleucine, valine</i>	Регулируют процессы клеточного метаболизма и роста, повышают продукцию муцина в слизистой оболочке кишки; участвуют в формировании иммунного ответа	[22]
<b>Витамины группы В / B vitamins</b>		
Фолиевая кислота, В <sub>3</sub> , В <sub>6</sub> , В <sub>12</sub> <i>Folic acid, B<sub>3</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub></i>	Кофакторы реакции синтеза серотонина и мелатонина, а также реакций метаболизма гомоцистеина. Витамин В <sub>6</sub> - кофактор реакции перехода тирозина в L-3,4-дигидроксифенилаланин, следовательно, влияет на синтез норадреналина	[23, 24]

ческого статуса), МоСА (Монреальская шкала оценки когнитивных функций) и CDR (Клинический рейтинг деменции) [28].

Различия в составе кишечной микробиоты, ее метаболических показателях, характеризующих воспалительный ответ, были выявлены в исследовании, включавшем пациентов с БА и здоровых субъектов, сопоставимых по полу, возрасту, образованию и индексу массы тела. Отличие микробиоты пациентов с БА состояло в преобладании представителей родов *Blautia*, *Pseudomonas* и рода *Faecalibacterium*, что имело обратную корреляцию с балльной оценкой по шкале MMSE. У пациентов с БА выявлено повышение ИЛ-6 и ИЛ-8

и значимое снижение концентрации в крови интерферона- $\gamma$  и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора [29].

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о специфических особенностях кишечной микробиоты у пациентов с БА, в том числе ее отличии не только от микробиоты здоровых лиц, но и от пациентов с УКР. Показанная в ряде клинических исследований связь изменений микробиоты у пациентов с БА с клиническими, патоморфологическими признаками заболевания и степенью его тяжести свидетельствует о существенной роли дисбиоза в патогенезе БА, хотя полного понимания путей влияния кишечной микробиоты на

механизмы развития этого заболевания пока нет. Наиболее обоснованной представляется версия о том, что рост численности грамотрицательных микроорганизмов в микробиоте приводит к повышению выброса липополисахаридов (ЛПС), нарушающих целостность слизистой оболочки кишки. В результате возникают локальные воспалительные реакции, приводящие к нарушению целостности кишечного барьера и, как следствие, к проникновению ЛПС в системный кровоток и попаданию в головной мозг. Так, концентрация ЛПС в кровотоке пациентов с БА в 3 раза превышала таковую у здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту [30]. Возможность попадания ЛПС в головной мозг была подтверждена данными посмертного вскрытия умерших пациентов с БА, обнаружившими ЛПС и фрагменты *Escherichia coli* в ткани головного мозга рядом с амилоидными бляшками [31].

К дальнейшему повышению проницаемости кишечного барьера приводят: 1) снижение выработки трансмембранных белков клаудина-2 и окклюдина, отвечающих за плотность соединений между клетками кишечного эпителия [32]; 2) повышение секреции зонulina, который через последовательные воздействия на активированные протеазой рецепторы (PAR) и рецепторы эпидермального фактора роста (EGFr) индуцирует процесс «открытия» плотных эпителиальных соединений (TJs) и вызывает повышенную парацеллюлярную проницаемость [33].

Через дефектную (порозную) кишечную стенку в кровоток проникают провоспалительные цитокины, бактериальные токсины и сами микроорганизмы, которые затем могут попадать во внутренние среды организма, в частности в мезентериальные лимфоидные образования. Это приводит к системной активации иммунного ответа, приобретающей избыточный и затяжной характер. В ответ на активацию иммунного ответа развивается системное хроническое воспаление [34].

На фоне хронического системного воспаления *повышается проницаемость ГЭБ*. В экспериментальных исследованиях на безмикробных мышах было показано снижение экспрессии окклюдина и клаудина-5 в гиппокампе, полосатом теле и во фронтальной коре. Примечательно, что колонизация кишечника мышей штаммами *B. thetaiotaomicron* и *C. tyrobutyricum* приводила к повышению экспрессии окклюдина и клаудина-5 и к уменьшению выраженности нарушений парацеллюлярной проницаемости [35]. Хотя эти данные получены в эксперименте, они имеют большое значение, так как дают возможность лучше понять механизмы реализации системного аутоиммунного воспаления в структурах головного мозга.

Вследствие повышенной проницаемости ГЭБ в головной мозг проникают цитокины воспаления и иммунные комплексы. Под влиянием провоспалительных цитокинов происходит активация клеток микроглии и астроглии, вследствие чего повреждаются и постепенно разрушаются рядом расположенные нейроны, т.е. происходит нейродегенерация. Нарушаются

функции синапсов. В результате гибели нейронов в мозге накапливаются их структурные компоненты – липиды и белки [36].

Нейровоспаление, развивающееся на фоне системного воспалительного ответа организма, в настоящее время рассматривается как основной механизм патогенеза БА [37]. Иницирующими факторами являются кишечный дисбиоз и нарушенная целостность кишечного барьера [38, 39].

БА представляет очень серьезную медицинскую, социальную и экономическую проблему. По данным отчета Всемирной организации здравоохранения, в 2019 г. в мире количество пациентов составило 57,4 млн [40]. Судя по темпам роста заболеваемости в дальнейшем масштаб проблемы будет только возрастать. Развертывание клинических проявлений занимает несколько лет – от исподволь развивающегося снижения памяти к последующему прогрессирующему ухудшению других когнитивных функций, развитию деменции и, в самых тяжелых случаях, к полной утрате способности автономного функционирования [41]. Прогрессирующая деградация пациента является огромной психологической травмой для родных и близких.

На сегодняшний день БА считается неизлечимым заболеванием, поэтому основная задача – ранняя профилактика. С учетом современных знаний о роли дисбиоза кишечника в развитии нейровоспаления и связи отклонений в составе микробиоты со степенью тяжести БА, перспективной профилактической стратегией является поддержание здоровой микробиоты.

### **Факторы, потенциально способные привести к дисбиозу кишечника**

Сдвиг в сторону преобладания патогенной биоты может произойти под влиянием внешних и/или внутренних факторов.

Самым значимым *внешним фактором*, определяющим видовой состав и численность микробиома кишечника, является состав пищевого рациона. Употребление продуктов с высоким содержанием животных жиров, трансжиров, рафинированных углеводов при одновременном отсутствии или низком содержании в рационе пищевых волокон и полифенолов (овощи и фрукты) может привести к уменьшению разнообразия и количества микробного сообщества кишечника, нарушению его функции [42, 43].

Среди прочих внешних факторов, влияющих на микробиоту, следует отметить прием антибиотиков, стресс, низкую физическую активность, воздействие радиации и веществ, загрязняющих окружающую среду [44].

Среди *внутренних факторов* самым значимым является старение. На молекулярном и клеточном уровне старение характеризуется укорочением теломер, эпигенетическими изменениями, истощением стволовых клеток, дисфункцией митохондрий, нестабильностью

генома, нарушением использования пищевых веществ и патологическими межклеточными связями, различными изменениями структуры и функции органов и систем [45]. У лиц старше 60 лет уменьшается разнообразие микробиоты и снижается численность представителей филума *Firmicutes* и филума *Bacteroidetes*, причем в возрастной категории старше 80 лет преобладает снижение численности *Firmicutes*. Отмечено повышение численности представителей семейств *Lachnospiraceae* и *Enterobacteriaceae*, связанных с хроническим воспалением. Описано также увеличение численности *Cyanobacteria*, *Akkermansia*, *Lactobacillus*, *Streptococci*, *Alistipes*, *Prevotella*, *Paraprevotella*, *Helicobacter*, *Eggerthella*, *Coprobacillus* и *Peptoniphilus* [46], хотя способность вызывать провоспалительные сдвиги присуща не всем.

По современным представлениям, старение – самостоятельный фактор развития дисбиоза.

### Коррекция дисбиоза кишечника – перспективное направление профилактики когнитивных нарушений

Для правильного функционирования оси «кишечник–мозг» и профилактики локального и системного воспалительного процесса необходимо не допускать нарушений баланса кишечной микробиоты, поэтому требуется постоянная поддержка нормальной микробиоты. Решение этой задачи достигается с помощью питания, применения пре- и пробиотиков; использования нутрицевтиков, позволяющих корректировать ключевые метаболические пути и повышать энергетический ресурс организма; поддержания адекватного уровня физической активности; соблюдения режима сна и коррекция паттернов сна. Мы рассмотрим 2 подхода – коррекцию питания и применение про- и пребиотиков.

### Особые рационы питания и их роль в снижении риска когнитивных нарушений

Низкий уровень сердечно-сосудистой заболеваемости и высокая продолжительность жизни в нескольких странах средиземноморского региона, производящих аутентичное оливковое масло и придерживающихся определенных традиций в питании, в 1960-е гг. привлекли внимание ученых. Благоприятные показатели здоровья ученые связали с особенностями образа жизни и рациона питания, который получил название *средиземноморской диеты* (MeDi = Mediterranean Diet). (Термин «диета» здесь и далее употребляется в составе устоявшегося термина, а не в значении лечебных столов, принятом в диетологии.)

Для MeDi характерно высокое содержание пищевых волокон за счет цельнозерновых продуктов, свежих овощей и фруктов, бобовых, орехов, семян. Жиры представлены главным образом моно- (МНЖК) и полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК): оливковое масло ( $\omega$ -9 МНЖК), грецкие орехи и рыба ( $\omega$ -3 ПНЖК).

Животный белок в относительно небольшой пропорции: птица, сыр, йогурт, яйца (до 4 штук в неделю), небольшое количество красного мяса. Содержание насыщенных жиров низкое. При соблюдении средиземноморской диеты нет дефицита макронутриентов [47].

Первоначально было изучено влияние MeDi и диеты DASH (Диетические подходы для остановки гипертензии/ **Dietary Approaches to Stop Hypertension**) на показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у лиц с факторами риска заболеваний сердца и сосудов. Показана эффективность этих рационов в снижении риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений и улучшении показателей обмена углеводов и липидов. У лиц, соблюдавших MeDi, обогащенную нерафинированным оливковым маслом холодного отжима, уже через 3 мес было отмечено снижение в системной циркуляции уровней ИЛ-6, васкулярной молекулы клеточной адгезии-1 (VCAM-1) и С-реактивного белка, а также улучшение функции эндотелия сосудов [48].

Положительная динамика показателей метаболизма и суррогатных маркеров воспаления послужила эмпирическим доказательством благотворного влияния длительно применявшейся MeDi на микробиоту кишечника [49, 50]. С учетом роли дисбиоза в нарушении взаимодействия «кишечник–мозг» и развитии нейровоспаления активно изучается влияние различных рационов питания на ментальное здоровье, регресс когнитивных функций с возрастом и риск развития нейродегенеративных заболеваний, в том числе БА [51].

У лиц, придерживавшихся MeDi, выявлено снижение риска возникновения когнитивных расстройств, основанное на оценке в динамике запоминания, обучаемости, скорости психомоторных реакций и способности выполнять команды [52].

Масштабное исследование по изучению влияния MeDi на развитие когнитивных нарушений было проведено в Великобритании. Продолжительность наблюдения составила в среднем 9,1 года. Было включено 60 298 лиц в возрасте  $63,8 \pm 2,7$  года. У лиц с наивысшей приверженностью к MeDi риск развития деменции был на 23% ниже, чем у лиц с низкой приверженностью [53].

Проспективное исследование, продолжавшееся в среднем 4 года (максимально – до 12 лет) и включившее 2258 жителей Нью-Йорка, не имевших на момент включения нарушений когнитивных функций по результатам комплексного нейропсихологического тестирования, показало снижение риска развития БА на 39% у лиц, строго придерживавшихся MeDi [отношение рисков (ОР)=0,61, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,44–0,85], и на 21% – у тех, кто придерживался удовлетворительно (ОР= 0,79, 95% ДИ 0,60–1,04) [54].

Результаты систематического обзора и метаанализа 9 проспективных когортных исследований (34 168 участников, длительность наблюдения 2,2–12 лет) показали, что у лиц, строго придерживавшихся MeDi, риск развития когнитивного расстройства был на 21% ниже, чем у лиц, плохо соблюдавших предписанную диету [55].

### Рацион MIND как инструмент снижения риска развития когнитивных нарушений

С учетом данных исследований по применению MeDi и DASH был сформирован гибридный вариант рациона, нацеленного именно на профилактику когнитивного расстройства и получившего название **MIND (Mediterranean-DASH diet Intervention for Neurodegenerative Delay)**. В него были включены многие группы продуктов MeDi и рациона DASH. Принципиальные отличия: включение зеленых листовых овощей и ягод как 2 отдельных групп продуктов; отсутствие фруктов как отдельной группы и отсутствие требования ежедневного употребления рыбы.

В рацион MIND входят 15 групп продуктов, из них 10 групп считаются весьма полезными для здоровья мозга: 1) зеленые листовые овощи; 2) прочие овощи; 3) цельнозерновые продукты; 4) бобовые (через день); 5) орехи; 6) ягоды (минимум 2 раза в неделю); 7) птица (минимум 2 раза в неделю); 8) оливковое масло (не более 1 чайной ложки в день); 9) рыба (2 раза в неделю); 10) вино.

К менее полезным продуктам, употреблять которые разрешено не чаще 1 раза в неделю и только один продукт из одной группы, относятся: 1) красное мясо; 2) масло и маргарин; 3) сыр; 4) десерты, выпечка; 5) жареное, фастфуд.

Суточный рацион должен включать минимум 3 блюда из цельнозерновых продуктов, 1 салат, 1 дополнительный овощ и 1 бокал вина; перекусы из орехов; дополнительно – продукты из 10 групп с указанной частотой в неделю [56].

Важная особенность MIND – приоритет продуктов с высоким содержанием пищевых волокон: зеленые листовые овощи, овощи желтого и оранжевого цвета, бобовые (фасоль, горох), цельнозерновые продукты, орехи. Физиологическая потребность в пищевых волокнах для взрослого человека составляет 20–25 г/сут (MP 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации»).

В проспективном непрерывном когортном исследовании, включавшем 1207 жителей Австралии в возрасте от 60 до 64 лет, было показано снижение вероятности развития когнитивных нарушений по истечении 12 лет наблюдения именно у тех, кто придерживался рациона MIND, но не MeDi. По окончании наблюдения у 1096 (91%) участников признаков когнитивной дисфункции не было выявлено. У 23 участников выявлена БА; у 6 – вероятная сосудистая деменция; у остальных 82 участников – умеренное когнитивное расстройство [57].

В проспективном исследовании, стартовавшем в США в 1997 г. (Memory and Aging Project) и включавшем лиц в возрасте старше 65 лет, проживавших в сообществах пенсионеров (retirement communities), было изучено влияние рациона MIND на когнитивные функции и функциональные способности участников. Выборка из 923 участников (часть из них с диагнозом БА, точной цифры не указано) находилась под наблюдением

в среднем 4,5 года для оценки динамики когнитивных функций – эпизодической, семантической и рабочей памяти, скорости восприятия и визуально-пространственной способности. Степень приверженности рациону MIND имела прямую статистически значимую корреляцию с общей оценкой когнитивных функций ( $\beta=0,119$ ;  $SE=0,040$ ;  $p=0,003$ ). При включении в статистическую модель только лиц, не имевших когнитивных нарушений на момент включения в исследование, сила и значимость корреляционной связи не менялась ( $\beta=0,121$ ;  $SE=0,042$ ;  $p=0,005$ ). Исследование головного мозга умерших участников исследования не выявило прямой связи между степенью приверженности рациону и специфичными для БА патоморфологическими изменениями в гиппокампе и лобной, височной, теменной и энторинальной коре. Исследователи сделали такой вывод: поскольку положительное влияние рациона MIND на когнитивные функции не зависит от вида нарушений в работе головного мозга, он может быть применен у пожилых людей с целью поддержания гибкости когнитивных функций (cognitive resilience) [58].

В проспективном популяционном когортном исследовании, включавшем 16 058 женщин в возрасте 70 лет и старше, результаты общей оценки функций и вербальной памяти, полученные в ходе телефонных интервью 4 раза в год на протяжении 6 лет, показали, что длительное применение рациона MIND имеет статистически значимую связь с более высокими показателями вербальной памяти [59].

Продемонстрированное в проспективных исследованиях сохранение когнитивных функций или замедление их регресса у пожилых людей, не имевших изначально когнитивного расстройства или страдающих БА, строго придерживавшихся рациона MIND, частично можно объяснить составом и свойствами зеленых листовых овощей, иных овощей, ягод, орехов, оливкового масла, рыбы. Противовоспалительные и антиоксидантные свойства содержащихся в этих продуктах витаминов E, C,  $\beta$ -каротина, фолатов, полифенолов,  $\omega$ -9 и  $\omega$ -3 ПНЖК хорошо известны [60], однако оценить влияние каждого нутриента по отдельности на снижение нейровоспаления и замедление нейродегенерации практически невозможно, когда они находятся в составе рациона питания.

### Изменения микробиоты кишечника при длительном применении MeDi

Особый интерес могло бы представлять изучение изменений микробиоты у пациентов с БА, придерживающихся рациона MIND, и связи этих изменений с динамикой клинического состояния. К сожалению, нам не удалось найти публикаций, которые отвечали бы на эти вопросы. Учитывая сходство рациона MIND с MeDi в отношении высокого содержания пищевых волокон и их важную, если не определяющую, роль в обеспечении здоровья микробиоты, мы приводим данные о влиянии именно MeDi на микробиоту кишечника у пациентов с БА. Как показано в систематическом

обзоре на основании анализа 64 исследований [61], у пациентов, приверженных MeDi, отмечалось увеличение численности *Roseburia*, *Ruminococcus*, *Lactobacillus*, *Christensenellaceae*, *Lachnoclostridium*, *Blautia* неклассифицированных (филума *Firmicutes*); *Slackia* (филума *Actinomycetota*); *Parabacteroides*, *Parabacteroides distasonis* (филума *Bacteroidetes*). Снизилась численность *Streptococcus*, *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Blautia* неклассифицированных, *Flavonifractor plautii* (филума *Firmicutes*); *Parabacteroides*, *Paraprevotella* (филума *Bacteroidetes*); *Shigella*, *Escherichia*, *Sutterella* (филума *Proteobacteria*), *Bilophila* (филума *Thermodesulfobacteriota*). Увеличение численности многих представителей филомы *Firmicutes*, с одной стороны, и снижение численности некоторых микроорганизмов, относящихся к филумам *Bacteroidetes* и *Proteobacteria* – с другой стороны, можно расценивать как благоприятную динамику, ведущую к снижению хронического воспаления. Разнонаправленность изменений численности ряда микроорганизмов, например *Ruminococcus*, объясняется существенной неоднородностью популяций пациентов – участников исследований, включенных в метаанализ.

Понимание взаимодействия между нутриентами, организмом человека и микробиотой является важным условием для предотвращения нарушения когнитивных функций у лиц пожилого возраста или замедления их регресса у пациентов с БА. Для решения этих задач благоприятным паттерном питания представляется рацион MIND. Изложенная выше информация об этом рационе дает практикующим врачам возможность вносить обоснованную коррекцию в рацион питания своих пациентов.

### Применение пробиотиков

Пробиотики – живые микроорганизмы, благотворно воздействующие на здоровье организма хозяина при поступлении в адекватных количествах за счет благоприятного влияния на нормофлору кишечника. Хотя пробиотики известны уже более 100 лет, понимание их значения становится все глубже по мере получения новых сведений о взаимодействии кишечной микробиоты с макроорганизмом.

В исследованиях на экспериментальных моделях крыс с БА было показано, что применение *per os* в течение 6 нед пробиотиков *L. acidophilus*, *B. bifidum* и *B. longum* ( $15 \times 10^9$  КОЕ) способствовало улучшению результатов обучения пространственной ориентации, запоминания; усилению синаптической передачи между нейронами [62]. В другом исследовании у крыс, получавших пробиотики *L. reuteri*, *L. rhamnosus* и *B. infantis* ( $10^{10}$  КОЕ) в течение 10 нед, было отмечено существенное улучшение результатов в обучении пространственной ориентации, регресс  $\beta$ -амилоидных бляшек, снижение уровня маркеров окислительного стресса и воспаления [63].

Улучшение когнитивной функции при приеме пробиотиков показано в клинических исследованиях. Так, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контро-

лируемом исследовании у пациентов с жалобами на снижение памяти, получавших в течение 12 нед пробиотический штамм *Bifidobacterium breve* A1 (по 2 капсулы, содержащие  $10^{10}$  КОЕ/капс), отмечено улучшение когнитивных функций [64].

В другом плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании изучено влияние пробиотика, содержащего штамм *Bifidobacterium breve* MCC1274 (A1), на состояние когнитивных функций у японских пациентов с УКР в возрасте от 65 до 88 лет. Средний возраст в контрольной группе составил 77,2 года, в группе плацебо – 78,9 года. У пациентов с исходно более выраженным нарушением когнитивных функций (MMSE < 25) прием пробиотика ( $2 \times 10^{10}$  КОЕ) в течение 24 нед значительно улучшил показатель «ориентация» по шкале ADAS-Cog (японская версия) ( $p=0,022$ ) и «ориентация во времени» по опроснику MMSE ( $p=0,006$ ), причем это улучшение коррелировало с замедлением прогрессирования атрофических изменений в головном мозге по данным МРТ. Исходный состав кишечной микробиоты, исследованный методом метагеномного секвенирования, различался в зависимости от значения показателя MMSE. У пациентов с MMSE < 25 была ниже численность *Bifidobacterium* и выше численность *Prevotella*, *Clostridiaceae*, *Ruminococcaceae* и *Phascolarctobacterium*. Интересно, что после курса пробиотика состав и численность микробиоты существенно не изменились. Исследователи объясняют этот факт моноштаммовым составом пробиотика [65].

Эффективность пробиотиков в улучшении когнитивных функций подтверждена результатами метаанализа, в который вошли 5 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, из них 3 исследования включали 198 пациентов с БА и 2 исследования – 265 пациентов с УКР [66]. Прием пробиотиков улучшал показатели когнитивной функции [стандартизованная средняя разница (ССР)=0,37; 95% ДИ 0,14–0,61;  $p=0,002$ ; индекс гетерогенности  $I^2=24\%$ ], что объясняется их противовоспалительными и антиоксидантными эффектами. Об этом свидетельствовали статистически значимое снижение концентрации в крови малонового диальдегида (ССР=-0,60; 95% ДИ -0,91...-0,28;  $p<0,001$ ;  $I^2=0,0\%$ ) и высокочувствительного С-реактивного белка (ССР=-0,57; 95% ДИ -0,95...-0,20;  $p=0,003$ ;  $I^2=0,0\%$ ). Длительность применения пробиотиков составила 12 нед. В исследованиях у пациентов с БА применяли препараты комбинированного состава, включавшие *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum* (штаммы не указаны). В исследованиях у пациентов с УКР применяли моноштаммовые пробиотики – *Bifidobacterium breve* A1 и *Lactobacillus plantarum* C29. Суточные дозы варьировали от  $3 \times 10^9$  до  $2 \times 10^{10}$  КОЕ [66].

Противовоспалительные эффекты пробиотиков подтверждаются целым рядом исследований у пациентов с другими (не БА) психоневрологическими заболеваниями. Так, через 4 нед применения штамма *Bifidobacterium breve* A1 у больных шизофренией было отме-

чено снижение тревожности, депрессивных проявлений и значимое повышение концентрации ИЛ-22 и экспрессии TRANCE (цитокин суперсемейства фактора некроза опухоли, отвечающий за жизнеспособность дендритов, иммунную толерантность и гомеостаз костной ткани) [67].

Сочетание различных видов и штаммов пробиотических бактерий в 1 продукте обеспечивает синергизм действия и эффективность при различных состояниях – воспалительных заболеваниях кишечника, депрессии, болевом синдроме [68]. Сочетание нескольких видов и штаммов бифидобактерий и лактобактерий с фруктоолигосахаридами и витамином С продемонстрировало высокую эффективность при диарейном синдроме, ассоциированном с дисбиозом микробиоты кишечника, у пациентов с синдромом раздраженного кишечника с диареей и с антибиотик-ассоциированной диареей [69].

Мультиштаммовый пробиотик Лактобаланс® (компания «Юнифарм») содержит комбинацию 9 высокоактивных жизнеспособных штаммов лакто- и бифидобактерий, в капсуле не менее 3 млрд пробиотических микроорганизмов ( $3,0 \times 10^9$  КОЕ/капс.): *Lactobacillus gasseri* KS-13, *Lactobacillus gasseri* LAC-343, *Lactobacillus rhamnosus* LCS-742, *Bifidobacterium bifidum* G9-1, *Bifidobacterium longum* MM-2, *Bifidobacterium longum* BB536 Strain M, *Bifidobacterium infantis* M-63, *Bifidobacterium breve* M16V тип T, *Bifidobacterium lactis* B1-04. Их устойчивость к воздействию желудочного сока, пищеварительных ферментов и желчных кислот позволяет сохранить высокую активность в процессе желудочно-кишечного транзита. Входящие в состав Лактобаланс® бифидо- и лактобактерии активно адгезируются и колонизируются в кишечнике, где сохраняют эффективность в течение 2,5 мес после завершения применения, что обеспечивает такую же длительную (2,5 мес) защиту при функциональных расстройствах кишечника [70]. Отсутствие в составе казеина и других белков молока, консервантов, красителей и сахара позволяет применять его лицам с непереносимостью лактозы, молочного белка и склонностью к аллергии.

### Применение пребиотиков

Применение инулина, фруктоолигосахаридов, галактоолигосахаридов, полидекстрозы изучено в рандомизированных клинических исследованиях у пациентов с синдромом раздраженного кишечника, диареей путешественников, ожирением, дислипидемией, сахарным диабетом 2 типа, недоношенных новорожденных с некротизирующим энтероколитом [71].

### Сведения об авторах

Ших Евгения Валерьевна (Evgenia V. Shikh) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ИКМ им. Н.В. Склифосовского, директор ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация)  
E-mail: shikh\_e\_v@staff.sechenov.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>

В проспективном когортном исследовании с участием 1837 субъектов в возрасте 65 лет и старше, не имевших нарушения когнитивных функций на момент включения, было изучено влияние потребления фруктанов на динамику когнитивных функций. Длительность наблюдения составила в среднем 7,5 года. Учитывалось употребление 8 продуктов с известным количественным содержанием инулина и фруктоолигосахаридов: рис, горох, фасоль, бананы, белый хлеб, темный хлеб, картофельные чипсы, хлопья для завтрака. Употребление каждого дополнительного грамма фруктанов сопровождалось снижением риска развития БА на 24% [72].

Хотя нам не удалось обнаружить в доступных источниках данных об изменениях микробиоты у пациентов с БА, принимающих пребиотики, в сопоставлении с динамикой когнитивных функций, тем не менее, с учетом их важной роли в поддержании целостности кишечного барьера и функционировании оси «микробиота–кишечник–мозг» можно заключить, что пребиотики имеют очевидный потенциал для профилактики нейровоспаления и их использование у пациентов с БА представляется обоснованным.

### Заключение

Микробиотический дисбаланс толстой кишки и нарушение целостности кишечного барьера рассматриваются как главные механизмы, инициирующие воспаление в кишечнике и через ось «кишечник–мозг» приводящие к развитию системного хронического воспаления, нейровоспаления и нейродегенерации. У пациентов с умеренным когнитивным расстройством и БА выявлена корреляция между изменениями микробиоты кишечника и степенью когнитивных нарушений. По результатам клинических исследований курсовое применение пробиотиков приводит к улучшению когнитивных функций. Данные клинических и эпидемиологических исследований свидетельствуют о снижении риска развития нарушения когнитивных функций и деменции при применении таких рационов питания, как MIND и MeDi.

Постоянный рост числа пациентов с нарушением когнитивных функций и БА делает актуальной задачу ранней профилактики. Коррекция рациона питания, в частности применение рациона MIND, является обоснованным и доступным подходом для изменения предрасположенности к развитию когнитивных нарушений или замедления их прогрессирования. Перспективной стратегией является применение пре- и пробиотиков.

Николаева Нина Борисовна (Nina B. Nikolaeva) – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация)

E-mail: ninaboris2010@mail.ru

<https://orcid.org/0009-0000-0089-8576>

Молчанова Наталья Борисовна (Natalia B. Molchanova) – нутригенетик, консультант отдела научно-прикладных исследований Биомедицинского холдинга «Атлас» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: nbmolchanova@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0007-8133-6962>

Елизарова Елена Викторовна (Elena V. Elizarova) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гигиены питания и токсикологии ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация)

E-mail: elizarova\_e\_v@staff.sechenov.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5300-8688>

## Литература

- Breit S., Kupferberg A., Rogler G., Hasler G. Vagus nerve as modulator of the brain-gut axis in psychiatric and inflammatory disorders // *Front. Psychiatry*. 2018. Vol. 9. P. 44. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00044>
- Fülling C., Dinan T.G. Gut microbe to brain signaling: what happens in vagus // *Neuron*. 2019. Vol. 101, N 6. P. 998–1002. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.02.008>
- Erny D., Hrabě de Angelis A.L., Jaitin D., Wieghofer P., Staszewski O., David E. et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS // *Nat. Neurosci*. 2015. Vol. 18, N 7. P. 965–977. DOI: <https://doi.org/10.1038/nn.4030>
- Smith P., Howitt M., Panikov N., Garrett W. The microbial metabolites, short chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis // *Bone*. 2013. Vol. 23. P. 1–7. DOI: <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>
- Dupraz L., Magniez A., Rolhion N. Gut microbiota-derived shortchain fatty acids regulate IL-17 production by mouse and human intestinal  $\gamma\delta$  T cells // *Cell Rep*. 2021. Vol. 36. P. 109332. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109332>
- Cryan J.F., O'Riordan K.J., Cowan C.S.M. The microbiota-gut-brain axis // *Physiol. Rev*. 2019. Vol. 99, N 4. P. 1877–2013. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>
- Suganya K., Koo B.S. Gut-brain axis: Role of gut microbiota on neurological disorders and how probiotics/prebiotics beneficially modulate microbial and immune pathways to improve brain functions // *Int. J. Mol. Sci*. 2020. Vol. 21, N 20. P. 7551. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21207551>
- Mirzaei R., Bouzari B., Hosseini-Fard S.R., Mazaheri M., Ahmadyousefi Y., Abdi M. et al. Role of microbiota-derived short-chain fatty acids in nervous system disorders // *Biomed Pharmacother*. 2021. Vol. 139. P. 11166. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111661>
- Strandwitz P., Kim K.H., Terekhova D., Liu J.K., Sharma A., Levering J. et al. GABA-modulating bacteria of the human gut microbiota // *Nat. Microbiol*. 2019. Vol. 4, N 3. P. 396–403. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0307-3>
- Heiss C.N., Olofsson L.E. The role of the gut microbiota in development, function and disorders of the central nervous system and the enteric nervous system // *J. Neuroendocrinol*. 2019. Vol. 31, N 5. P. e12684. DOI: <https://doi.org/10.1111/jne.12684>
- Yano J.M., Yu K., Donaldson G.P., Shastri G.G., Ann P., Ma L. et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis // *Cell*. 2015. Vol. 161, N 2. P. 264–276. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.047>; Erratum in: *Cell*. 2015. Vol. 163. P. 258. PMID: 25860609; PMCID: PMC4393509.
- Liu G., Chong H.X., Chung F.Y., Li Y., Liang M.T. Lactobacillus plantarum DR7 modulated bowel movement and gut microbiota associated with dopamine and serotonin pathways in stressed adults // *Int. J. Mol. Sci*. 2020. Vol. 21, N 13. P. 4608. <https://doi.org/10.3390/ijms21134608>
- Ruzafa R.L., Cedillo J.L., Hone A.J. Nicotinic acetylcholine receptor involvement in inflammatory bowel disease and interactions with gut microbiota // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021. Vol. 18. P. 1189. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph18031189>
- Huang F., Wu X. Brain neurotransmitter modulation by gut microbiota in anxiety and depression // *Front. Cell Dev. Biol*. 2021. Vol. 9. P. 649103. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.649103>
- Shabbir U., Arshad M.S., Sameen A., Oh D.H. Crosstalk between gut and brain in alzheimer's disease: The role of gut microbiota modulation strategies // *Nutrients*. 2021. Vol. 13, N 2. P. 690. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13020690>
- Huang H., Li Y., Liang J., Finkelman F.D. Molecular regulation of histamine synthesis // *Front. Immunol*. 2018. Vol. 20, N 9. P. 1392. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01392>
- Holland N., Robbins T.W., Rowe J.B. The role of noradrenergic in cognition and cognitive disorders // *Brain*. 2021. Vol. 144, N 8. P. 2243–2256. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awab111>
- Paulose J.K., Wright J.M., Patel A.G., Cassone V.M. Human gut bacteria are sensitive to melatonin and express endogenous circadian rhythmicity // *PLoS ONE*. 2016. Vol. 11, N 1. P. e0146643. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146643>
- Rong B., Wu Q., Reiter R.J., Sun C. The mechanism of oral melatonin ameliorates intestinal and adipose lipid dysmetabolism through reducing Escherichia coli-derived lipopolysaccharide // *Cell Mol. Gastroenterol. Hepatol*. 2021. Vol. 12. P. 1643–1667. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2021.06.024>
- Filpa V., Moro E., Protasoni M., Crema F., Frigo G., Giaroni C. Role of glutamatergic neurotransmission in the enteric nervous system and brain-gut axis in health and disease // *Neuropharmacology*. 2016. Vol. 111. P. 14–33. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.08.024>
- Wu L., Tang Z., Chen H., Ren Z. Mutual interaction between gut microbiota and protein/amino acid metabolism for host mucosal immunity and health // *Anim. Nutr*. 2021. Vol. 7, N 1. P. 11–16. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aninu.2020.11.003>
- Lin R., Liu W., Piao M., Zhu H. A review of the relationship between the gut microbiota and amino acid metabolism // *Amino Acids*. 2017. Vol. 49. P. 2083–2090. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00726-017-2493-3>
- Karunaratne T.B., Okereke C., Seamon M. Niacin and butyrate: Nutraceuticals targeting dysbiosis and intestinal permeability in parkinson's disease // *Nutrients*. 2020. Vol. 13, N 1. P. 28. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13010028>
- Soto-Martin E.C., Warnke I., Farquharson F.M., Christodoulou M., Horgan G., Derrien M. et al. Vitamin biosynthesis by human gut butyrate-producing bacteria and cross-feeding in synthetic microbial communities // *MBio*. 2020. Vol. 11, N 4. P. e00886-20. DOI: <https://doi.org/10.1128/mBio.00886-20>
- Honarpisheh P., Reynolds C.R., Blasco Conesa M.P., Moruno Manchon J.F., Putluri N., Bhattacharjee M.B. et al. Dysregulated gut homeostasis observed prior to the accumulation of the brain amyloid- $\beta$  in Tg2576 mice // *Int. J. Mol. Sci*. 2020. Vol. 21. P. 1711. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21051711>
- Kim M.S., Kim Y., Choi H., Kim W., Park S., Lee D. et al. Transfer of a healthy microbiota reduces amyloid and tau pathology in an Alzheimer's disease animal model // *Gut*. 2020. Vol. 69, N 2. P. 283–294. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317431>
- Vogt N.M., Kerby R.L., Dill-McFarland K.A. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease // *Sci. Rep*. 2017. Vol. 7. P. 13537. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13601-y>
- Liu P., Wu L., Peng G., Han Y., Tang R., Ge J. et al. Altered microbiomes distinguish Alzheimer's disease from amnesic mild cognitive impairment and health in a Chinese cohort // *Brain Behav. Immun*. 2019. Vol. 80. P. 633–643. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.05.008>
- Xi J., Ding D., Zhu H., Wang R. Disturbed microbial ecology in Alzheimer's disease: evidence from the gut microbiota and fecal metabolome // *BMC Microbiol*. 2021. Vol. 21. N 1. P. 226. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12866-021-02286-z>
- Stamova B., Sharp F.R. Lipopolysaccharide associates with amyloid plaques, neurons and oligodendrocytes in Alzheimer's disease brain: A review // *Front. Aging Neurosci*. 2018. Vol. 10. P. 42. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00042>

- doi.org/10.3389/fnagi.2018.00042; PMID: 29520228; PMCID: PMC 5827158.
31. Emery D.C., Shoemark D.K., Batstone T.E., Waterfall C.M., Coghill J.A., Cerajewska T. et al. 16S rRNA next generation sequencing analysis shows bacteria in Alzheimer's post-mortem brain // *Front Aging Neurosci.* 2017. Vol. 9. P. 195. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00195>
  32. Luettig J., Rosenthal R., Barmeyer C., Schulzke J.D. Claudin-2 as a mediator of leaky gut barrier during intestinal inflammation // *Tissue Barriers.* 2015. Vol. 3, N 1-2. P. e977176. DOI: <https://doi.org/10.4161/21688370.2014.977176>
  33. Хавкин А.И., Богданова Н.М., Новикова В.П. Биологическая роль зонулина и эффективность его использования в качестве биомаркера синдрома повышенной кишечной проницаемости // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2021. Т. 66. № 1. С. 31–38. DOI: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-1-31-38>
  34. Patterson T.T., Grandhi R. Gut microbiota and neurologic diseases and injuries // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020. Vol. 1238. P. 73–91. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-981-15-2385-4\\_6](https://doi.org/10.1007/978-981-15-2385-4_6)
  35. Braniste V., Al-Asmakh M., Kowal C., Anuar F., Abbaspour A., Tóth M. et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice // *Sci. Transl. Med.* 2014. Vol. 6, N 263. P. 263ra158. DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009759>
  36. Kinney J.W., Bemiller S.M., Murtishaw A.S., Leisgang A.M., Salazar A.M., Lamb B.T. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease // *Alzheimers Dement (N Y).* 2018. Vol. 4. P. 575–590. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trci.2018.06.014>
  37. Bronzuoli M.R., Iacomino A., Steardo L., Scuderi C. Targeting neuroinflammation in Alzheimer's disease // *J. Inflamm. Res.* 2016. Vol. 9. P. 199–208. DOI: <https://doi.org/10.2147/JIR.S86958>
  38. Varesi A., Pierella E., Romeo M. The potential role of gut microbiota in Alzheimer's disease: From diagnosis to treatment // *Nutrients* 2022. Vol. 14. P. 668. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14030668>
  39. Sochocka M., Donskow-Łysoniewska K., Diniz B.S., Kurpas D., Brzozowska E., Leszek J. The gut microbiome Alterations and inflammation-driven pathogenesis of Alzheimer's disease – a critical review // *Mol. Neurobiol.* 2019. Vol. 56, N 3. P. 1841–1851. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1188-4>
  40. GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence through 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet Public Health.* 2022. Vol. 7. P. e105–125. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00249-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00249-8)
  41. Braak H., Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes // *Acta Neuropathol.* 1991. Vol. 82, N 4. P. 239–259. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00308809>
  42. Hou K., Wu Z.X., Chen X.Y. Microbiota in health and diseases // *Sig. Transduct. Target Ther.* 2022. Vol. 7. P. 135. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4>
  43. Berding K., Vlckova K., Marx W., Schellekens H., Stanton C., Clarke G. et al. Diet and the microbiota-gut-brain axis: Sowing the seeds of good mental health // *Adv. Nutr.* 2021. Vol. 12, N 4. P. 1239–1285. DOI: <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa181>
  44. Hasan N., Yang H. Factors affecting the composition of the gut microbiota, and its modulation // *PeerJ.* 2019. Vol. 7. P. e7502. DOI: <https://doi.org/10.7717/peerj.7502>
  45. Michan S. Calorie restriction and NAD/sirtuin counteract the hallmarks of aging // *Front. Biosci (Landmark Ed).* 2014. Vol. 19, N 8. P. 1300–1319. DOI: <https://doi.org/10.2741/4283>
  46. Salazar J., Durán P., Díaz M.P., Chacín M., Santeliz R., Mengual E. et al. Exploring the relationship between the gut microbiota and ageing: A possible age modulator // *Int. J. Environ Res. Public Health* 2023. Vol. 20, N 10. P. 5845. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph20105845>
  47. Willett W.C., Sacks F., Trichopoulos A., Drescher G., Ferro-Luzzi A., Helsing E. et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating // *Am. J. Clin. Nutr.* 1995. Vol. 61, Suppl. 6. P. 1402S–1406S. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/61.6.1402S>
  48. Estruch R. Anti-inflammatory effects of the Mediterranean diet: The experience of the PREDIMED study // *Proc. Nutr. Soc.* 2010. Vol. 69, N 3. P. 333–340S. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0029665110001539>
  49. Redondo-Useros N., Nova E., Gonzalez-Zancada N. Microbiota and lifestyle: a special focus on diet // *Nutrients.* 2020. Vol. 12, N 6. P. 1776. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12061776>
  50. Moles L., Otaegui D. The impact of diet on microbiota evolution and human health. Is diet an adequate tool for microbiota modulation? // *Nutrients.* 2020. Vol. 12, N 6. P. 1654. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12061654>
  51. Adan R.A.H., van der Beek E.M., Buitelaar J.K. Nutritional psychiatry: Towards improving mental health by what you eat // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2019. Vol. 29, N 12. P. 1321–1332. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.10.011>
  52. Martínez-Lapiscina E.H., Clavero P., Toledo E., Estruch R., Salas-Salvadó J. Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomised trial // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2013. Vol. 84, N 12. P. 1318–1325. DOI: <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304792>
  53. Shannon O.M., Ranson J.M., Gregory S. Mediterranean diet adherence is associated with lower dementia risk, independent of genetic predisposition: findings from the UK Biobank prospective cohort study // *BMC Med.* 2023. Vol. 21. P. 81. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-023-02772-3>
  54. Scarmeas N., Stern Y., Tang M.X., Mayeux R., Luchsinger J.A. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease // *Ann. Neurol.* 2006. Vol. 59, N 6. P. 912–921. DOI: <https://doi.org/10.1002/ana.20854>
  55. Wu L., Sun D. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing cognitive disorders: An updated systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. P. 41317. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep41317>
  56. Morris M.C., Tangney C.C., Wang Y., Sacks F.M., Bennett D.A., Aggarwal N.T. MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease // *Alzheimers Dement.* 2015. Vol. 11, N 9. P. 1007–1014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.11.009>
  57. Hosking D.E., Eramudugolla R., Cherubin N., Anstey K.J. MIND not Mediterranean diet related to 12-year incidence of cognitive impairment in an Australian longitudinal cohort study // *Alzheimers Dement.* 2019. Vol. 18, N S152–5260. P. 33628–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.12.011>
  58. Dhana K., James B.D., Agarwal P., Aggarwal N.T., Cherian L.J., Leurgans S.E. et al. MIND Diet, Common brain pathologies, and cognition in community-dwelling older adults // *J. Alzheimers Dis.* 2021. Vol. 83, N 2. P. 683–692. DOI: <https://doi.org/10.3233/JAD-210107>
  59. Berendsen A.M., Kang J.H., Feskens E.J.M., de Groot C.P.G.M., Grodstein F., van de Rest O. Association of long-term adherence to the MIND diet with cognitive function and cognitive decline in American women // *J. Nutr. Health Aging.* 2018. Vol. 22, N 2. P. 222–229. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12603-017-0909-0>
  60. Moren C., deSouza R.M., Giraldo D.M., Uff C. Antioxidant therapeutic strategies in neurodegenerative diseases // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23, N 16. P. 9328. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23169328>
  61. Solch R.J., Aigbogn J.O., Voyiadis A.G., Talkington G.M., Darenbourg R.M., O'Connell S. et al. Mediterranean diet adherence, gut microbiota, and Alzheimer's or Parkinson's disease risk: A systematic review // *J. Neurol. Sci.* 2022. Vol. 434. P. 120166. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120166>
  62. Rezaeiasl Z., Salami M., Sepehri G. The effects of probiotic Lactobacillus and Bifidobacterium strains on memory and learning behavior, Long-Term Potentiation (LTP), and some biochemical parameters in  $\beta$ -amyloid-induced rat's model of Alzheimer's disease // *Prev. Nutr. Food Sci.* 2019. Vol. 24, N 3. P. 265–273. DOI: <https://doi.org/10.3746/pnf.2019.24.3.265>
  63. Mehrabadi S., Sadr S.S. Assessment of probiotics mixture on memory function, inflammation markers, and oxidative stress in an Alzheimer's disease model of rats // *Iran Biomed. J.* 2020. Vol. 24, N 4. P. 220–228. DOI: <https://doi.org/10.29252/ibj.24.4.220>
  64. Kobayashi Y., Kuhara T., Oki M., Xiao J.Z. Effects of Bifidobacterium breve A1 on the cognitive function of older adults with memory complaints: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Benef. Microbes.* 2019. Vol. 10, N 5. P. 511–520. DOI: <https://doi.org/10.3920/BM2018.0170>
  65. Asaoka D., Xiao J., Takeda T., Yanagisawa N., Yamazaki T., Matsubara Y. et al. Effect of probiotic Bifidobacterium breve in improving cognitive function and preventing brain atrophy in older patients with suspected mild cognitive impairment: Results of a 24-week randomized, Double-blind, placebo-controlled trial // *J Alzheimers Dis.* 2022. Vol. 88, N 1. P. 75–95. DOI: <https://doi.org/10.3233/JAD-220148>
  66. Deng H., Dong X., Chen M., Zou Z. Efficacy of probiotics on cognition, and biomarkers of inflammation and oxidative stress in adults with Alzheimer's disease or mild cognitive impairment - a meta-analysis of randomized controlled trials // *Aging (Albany NY).* 2020. Vol. 12, N 4. P. 4010–4039. DOI: <https://doi.org/10.18632/aging.102810>
  67. Okubo R., Koga M., Katsumata N., Odamaki T., Matsuyama S., Oka M. et al. Effect of Bifidobacterium breve A-1 on anxiety and depressive symptoms in schizophrenia: A proof-of-concept study // *J. Affect. Disord.* 2019. Vol. 245. P. 377–385. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.11.011>
  68. Ивашкин В.Т., Зольникова О.Ю. Синдром раздраженного кишечника с позиций изменений микробиоты // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019. Т. 29, № 1. С. 84–92. DOI: <https://doi.org/10.22416/13824376-2019-29-1-84-92>
  69. Дроздов В.Н., Ших Е.В., Астаповский А.А., Халаиджева К.Н., Соловьева С.А., Дорогун О.Б. Клиническая эффективность современного пробиотика для коррекции кишечной микрофлоры у пациентов с синдромом раздраженного кишечника с диареей

- и с антибиотик-ассоциированной диареей // Вопросы питания. 2023. Т. 92, № 4. С. 92–103. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-4-92-103>
70. Russo M., Giugliano F.P., Quitadamo P., Mancusi V., Miele E., Staiano A. Efficacy of a mixture of probiotic agents as complementary therapy for chronic functional constipation in childhood // *Ital. J. Pediatr.* 2017. Vol. 43. P. 24. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13052-017-0334-3>
71. Gibson G.R., Hutkins R., Sanders M.E., Prescott S.L., Reimer R.A., Salminen S.J. et al. Expert consensus document: The international scientific association for probiotics and prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017. Vol. 14. P. 491–502. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.75>
72. Nishikawa M., Brickman A.M., Manly J.J., Schupf N., Mayeux R.P., Gu Y. Association of dietary prebiotic consumption with reduced risk of Alzheimer's disease in a multiethnic population // *Curr. Alzheimer. Res.* 2021. Vol. 18, N 12. P. 984–992. DOI: <https://doi.org/10.2174/1567205019666211222115142>

## References

1. Breit S., Kupferberg A., Rogler G., Hasler G. Vagus nerve as modulator of the brain-gut axis in psychiatric and inflammatory disorders. *Front Psychiatry.* 2018; 9: 44. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00044>
2. Fülling C., Dinan T.G. Gut microbe to brain signaling: what happens in vagus. *Neuron.* 2019; 101(6): 998–1002. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.02.008>
3. Erny D., Hrabě de Angelis A.L., Jaitin D., Wieghofer P., Staszewski O., David E., et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci.* 2015; 18 (7): 965–77. DOI: <https://doi.org/10.1038/nn.4030>
4. Smith P., Howitt M., Panikov N., Garrett W. The microbial metabolites, short chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Bone.* 2013; 23: 1–7. DOI: <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>
5. Dupraz L., Magniez A., Rolhion N. Gut microbiota-derived shortchain fatty acids regulate IL-17 production by mouse and human intestinal  $\gamma\delta$  T cells // *Cell Rep.* 2021; 36: 109332. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109332>
6. Cryan J.F., O'Riordan K.J., Cowan C.S.M. The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev.* 2019; 99 (4): 1877–2013. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>
7. Suganya K., Koo B.S. Gut-brain axis: Role of gut microbiota on neurological disorders and how probiotics/prebiotics beneficially modulate microbial and immune pathways to improve brain functions. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (20): 7551. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21207551>
8. Mirzaei R., Bouzari B., Hosseini-Fard S.R., Mazaheri M., Ahmadyousefi Y., Abdi M., et al. Role of microbiota-derived short-chain fatty acids in nervous system disorders. *Biomed Pharmacother.* 2021; 139: 11166. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111661>
9. Strandwitz P., Kim K.H., Terekhova D., Liu J.K., Sharma A., Levering J., et al. GABA-modulating bacteria of the human gut microbiota. *Nat Microbiol.* 2019; 4 (3): 396–403. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0307-3>
10. Heiss C.N., Olofsson L.E. The role of the gut microbiota in development, function and disorders of the central nervous system and the enteric nervous system. *J Neuroendocrinol.* 2019; 31 (5): e12684. DOI: <https://doi.org/10.1111/jne.12684>
11. Yano J.M., Yu K., Donaldson G.P., Shastri G.G., Ann P., Ma L., et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell.* 2015; 161 (2): 264–76. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.047>; Erratum in: *Cell.* 2015; 163: 258. PMID: 25860609; PMID: PMC4393509.
12. Liu G., Chong H.X., Chung F.Y., Li Y., Liang M.T. Lactobacillus plantarum DR7 modulated bowel movement and gut microbiota associated with dopamine and serotonin pathways in stressed adults. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (13): 4608. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21134608>
13. Ruzafa R.L., Cedillo J.L., Hone A.J. Nicotinic acetylcholine receptor involvement in inflammatory bowel disease and interactions with gut microbiota. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18: 1189. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph18031189>
14. Huang F., Wu X. Brain neurotransmitter modulation by gut microbiota in anxiety and depression. *Front Cell Dev Biol.* 2021; 9: 649103. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.649103>
15. Shabbir U., Arshad M.S., Sameen A., Oh D.H. Crosstalk between gut and brain in Alzheimer's disease: the role of gut microbiota modulation strategies. *Nutrients.* 2021; 13 (2): 690. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13020690>
16. Huang H., Li Y., Liang J., Finkelman F.D. Molecular regulation of histamine synthesis. *Front Immunol.* 2018; 20 (9): 1392. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01392>
17. Holland N., Robbins T.W., Rowe J.B. The role of noradrenaline in cognition and cognitive disorders. *Brain.* 2021; 144 (8): 2243–56. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awab111>
18. Paulose J.K., Wright J.M., Patel A.G., Cassone V.M. human gut bacteria are sensitive to melatonin and express endogenous circadian rhythmicity. *PLoS ONE.* 2016; 11 (1): e0146643. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146643>
19. Rong B., Wu Q., Reiter R.J., Sun C. The mechanism of oral melatonin ameliorates intestinal and adipose lipid dysmetabolism through reducing Escherichia coli-derived lipopolysaccharide. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2021; 12: 1643–67. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2021.06.024>
20. Filpa V., Moro E., Protasoni M., Crema F., Frigo G., Giaroni C. Role of glutamatergic neurotransmission in the enteric nervous system and brain-gut axis in health and disease. *Neuropharmacology.* 2016; 111: 14–33. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.08.024>
21. Wu L., Tang Z., Chen H., Ren Z. Mutual interaction between gut microbiota and protein/amino acid metabolism for host mucosal immunity and health. *Anim Nutr.* 2021; 7 (1): 11–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aninu.2020.11.003>
22. Lin R., Liu W., Piao M., Zhu H. A review of the relationship between the gut microbiota and amino acid metabolism. *Amino Acids.* 2017; 49: 2083–90. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00726-017-2493-3>
23. Karunaratne T.B., Okereke C., Seamon M. Niacin and butyrate: Nutraceuticals targeting dysbiosis and intestinal permeability in parkinson's disease. *Nutrients.* 2020; 13 (1): 28. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13010028>
24. Soto-Martin E.C., Warnke I., Farquharson F.M., Christodoulou M., Horgan G., Derrien M., et al. Vitamin biosynthesis by human gut butyrate-producing bacteria and cross-feeding in synthetic microbial communities. *MBio.* 2020; 11 (4): e00886-20. DOI: <https://doi.org/10.1128/mBio.00886-20>
25. Honarpisheh P., Reynolds C.R., Blasco Conesa M.P., Moruno Manchon J.F., Putluri N., Bhattacharjee M.B., et al. Dysregulated gut homeostasis observed prior to the accumulation of the brain amyloid- $\beta$  in Tg2576 mice. *Int J Mol Sci.* 2020; 21: 1711. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21051711>
26. Kim M.S., Kim Y., Choi H., Kim W., Park S., Lee D., et al. Transfer of a healthy microbiota reduces amyloid and tau pathology in an Alzheimer's disease animal model. *Gut.* 2020; 69 (2): 283–94. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317431>
27. Vogt N.M., Kerby R.L., Dill-McFarland K.A. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Sci Rep.* 2017; 7: 13537. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13601-y>
28. Liu P., Wu L., Peng G., Han Y., Tang R., Ge J., et al. Altered microbiomes distinguish Alzheimer's disease from amnesic mild cognitive impairment and health in a Chinese cohort. *Brain Behav Immun.* 2019; 80: 633–43. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.05.008>
29. Xi J., Ding D., Zhu H., Wang R. Disturbed microbial ecology in Alzheimer's disease: evidence from the gut microbiota and fecal metabolome. *BMC Microbiol.* 2021; 21 (1): 226. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12866-021-02286-z>
30. Stamova B., Sharp F.R. Lipopolysaccharide associates with amyloid plaques, neurons and oligodendrocytes in Alzheimer's disease brain: A review. *Front Aging Neurosci.* 2018; 10: 42. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00042>
31. Emery D.C., Shoemark D.K., Batstone T.E., Waterfall C.M., Coghill J.A., Cerajewska T., et al. 16S rRNA next generation sequencing analysis shows bacteria in Alzheimer's post-mortem brain. *Front Aging Neurosci.* 2017; 9: 195. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00195>
32. Luettig J., Rosenthal R., Barmeyer C., Schulzke J.D. Claudin-2 as a mediator of leaky gut barrier during intestinal inflammation. *Tissue Barriers.* 2015; 3 (1-2): e977176. DOI: <https://doi.org/10.4161/21688370.2014.977176>
33. Khavkin A.I., Bogdanova N.M., Novikova V.P. Biological role of zonulin and efficacy of its use as a biomarker of increased intestinal permeability. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics].* 2021; 66 (1): 31–8. DOI: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-1-31-38> (in Russian)
34. Patterson T.T., Grandhi R. Gut microbiota and neurologic diseases and injuries. *Adv Exp Med Biol.* 2020; 1238: 73–91. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-981-15-2385-4\\_6](https://doi.org/10.1007/978-981-15-2385-4_6)
35. Braniste V., Al-Asmakh M., Kowal C., Anuar F., Abbaspour A., Tóth M., et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med.* 2014; 6 (2): 63. 263ra158. DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009759>

36. Kinney J.W., Bemiller S.M., Murtishaw A.S., Leisgang A.M., Salazar A.M., Lamb B.T. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2018; 4: 575–90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trci.2018.06.014>
37. Bronzuoli M.R., Iacomino A., Steardo L., Scuderi C. Targeting neuroinflammation in Alzheimer's disease. *J Inflamm Res*. 2016; 9: 199–208. DOI: <https://doi.org/10.2147/JIR.S86958>
38. Varesi A., Pierella E., Romeo M. The potential role of gut microbiota in Alzheimer's disease: from diagnosis to treatment. *Nutrients* 2022; 14: 668. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14030668>
39. Sochocka M., Donskow-Lysoniewska K., Diniz B.S., Kurpas D., Brzozowska E., Leszek J. The gut microbiome alterations and inflammation-driven pathogenesis of Alzheimer's disease – a critical review. *Mol Neurobiol*. 2019; 56 (3): 1841–51. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1188-4>
40. GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence through 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health*. 2022; 7: e105–25. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00249-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00249-8)
41. Braak H., Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*. 1991; 82 (4): 239–59. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00308809>
42. Hou K., Wu Z.X., Chen X.Y. Microbiota in health and diseases. *Sig Transduct Target Ther*. 2022; 7: 135. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4>
43. Berding K., Vlckova K., Marx W., Schellekens H., Stanton C., Clarke G., et al. Diet and the microbiota-gut-brain axis: Sowing the seeds of good mental health. *Adv Nutr*. 2021; 12 (4): 1239–85. DOI: <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa181>
44. Hasan N., Yang H. Factors affecting the composition of the gut microbiota, and its modulation. *PeerJ*. 2019; 7: e7502. DOI: <https://doi.org/10.7717/peerj.7502>; PMID: 31440436; PMCID: PMC6699480.
45. Michan S. Calorie restriction and NAD<sup>+</sup>/sirtuin counteract the hallmarks of aging. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2014; 19 (8): 1300–19. DOI: <https://doi.org/10.2741/4283>
46. Salazar J., Durán P., Díaz M.P., Chacín M., Santeliz R., Mengual E., et al. Exploring the relationship between the gut microbiota and ageing: A possible age modulator. *Int J Environ Res Public Health*. 2023; 20 (10): 5845. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph20105845>
47. Willett W.C., Sacks F., Trichopoulos A., Drescher G., Ferro-Luzzi A., Helsing E., et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr*. 1995; 61 (6 Suppl.): 1402S–6S. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/61.6.1402S>
48. Estruch R. Anti-inflammatory effects of the Mediterranean diet: The experience of the PREDIMED study. *Proc Nutr Soc*. 2010; 69 (3): 333–40S. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0029665110001539>
49. Redondo-Useros N., Nova E., Gonzalez-Zancada N. Microbiota and lifestyle: a special focus on diet. *Nutrients*. 2020; 12 (6): 1776. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12061776>
50. Moles L., Otaegui D. The impact of diet on microbiota evolution and human health. Is diet an adequate tool for microbiota modulation? *Nutrients*. 2020; 12 (6): 1654. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12061654>
51. Adan R.A.H., van der Beek E.M., Buitelaar J.K. Nutritional psychiatry: Towards improving mental health by what you eat. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019; 29 (12): 1321–32. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.10.011>
52. Martínez-Lapiscina E.H., Clavero P., Toledo E., Estruch R., Salas-Salvadó J. Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013; 84 (12): 1318–25. DOI: <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304792>
53. Shannon O.M., Ranson J.M., Gregory S. Mediterranean diet adherence is associated with lower dementia risk, independent of genetic predisposition: findings from the UK Biobank prospective cohort study. *BMC Med*. 2023; 21: 81. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-023-02772-3>
54. Scarmeas N., Stern Y., Tang M.X., Mayeux R., Luchsinger J.A. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2006; 59 (6): 912–21. DOI: <https://doi.org/10.1002/ana.20854>
55. Wu L., Sun D. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing cognitive disorders: An updated systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Sci Rep*. 2017; 7: 41317. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep41317>
56. Morris M.C., Tangney C.C., Wang Y., Sacks F.M., Bennett D.A., Aggarwal N.T. MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2015; 11 (9): 1007–14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.11.009>
57. Hosking D.E., Eramudugolla R., Cherbuin N., Anstey K.J. MIND not Mediterranean diet related to 12-year incidence of cognitive impairment in an Australian longitudinal cohort study. *Alzheimers Dement*. 2019; 18 (S152-S260): 33628-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.12.011>
58. Dhana K., James B.D., Agarwal P., Aggarwal N.T., Cherian L.J., Leur-gans S.E., et al. MIND diet, common brain pathologies, and cognition in community-dwelling older adults. *J Alzheimers Dis*. 2021; 83 (2): 683–92. DOI: <https://doi.org/10.3233/JAD-210107>
59. Berendsen A.M., Kang J.H., Feskens E.J.M., de Groot C.P.G.M., Grodstein F., van de Rest O. Association of long-term adherence to the MIND diet with cognitive function and cognitive decline in American women. *J Nutr Health Aging*. 2018; 22 (2): 222–9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12603-017-0909-0>
60. Moren C., deSouza R.M., Giraldo D.M., Uff C. Antioxidant therapeutic strategies in neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (16): 9328. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23169328>
61. Solch R.J., Aigbogun J.O., Voyiadjis A.G., Talkington G.M., Darensbourg R.M., O'Connell S., et al. Mediterranean diet adherence, gut microbiota, and Alzheimer's or Parkinson's disease risk: A systematic review. *J Neurol Sci*. 2022; 434: 120166. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120166>
62. Rezaeiasl Z., Salami M., Sepehri G. The effects of probiotic *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains on memory and learning behavior, Long-Term Potentiation (LTP), and some biochemical parameters in  $\beta$ -amyloid-induced rat's model of Alzheimer's disease. *Prev Nutr Food Sci*. 2019; 24 (3): 265–73. DOI: <https://doi.org/10.3746/pnf.2019.24.3.265>
63. Mehrabadi S., Sadr S.S. Assessment of probiotics mixture on memory function, inflammation markers, and oxidative stress in an Alzheimer's disease model of rats. *Iran Biomed J*. 2020; 24 (4): 220–8. DOI: <https://doi.org/10.29252/ibj.24.4.220>
64. Kobayashi Y., Kuhara T., Oki M., Xiao J.Z. Effects of *Bifidobacterium* breve A1 on the cognitive function of older adults with memory complaints: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Benef Microbes*. 2019; 10 (5): 511–20. DOI: <https://doi.org/10.3920/BM2018.0170>
65. Asaoka D., Xiao J., Takeda T., Yanagisawa N., Yamazaki T., Matsubara Y., et al. Effect of probiotic *Bifidobacterium* breve in Improving cognitive function and preventing brain atrophy in older patients with suspected mild cognitive impairment: Results of a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Alzheimers Dis*. 2022; 88 (1): 75–95. DOI: <https://doi.org/10.3233/JAD-220148>
66. Deng H., Dong X., Chen M., Zou Z. Efficacy of probiotics on cognition, and biomarkers of inflammation and oxidative stress in adults with Alzheimer's disease or mild cognitive impairment - a meta-analysis of randomized controlled trials. *Aging (Albany NY)*. 2020; 12 (4): 4010–39. DOI: <https://doi.org/10.18632/aging.102810>
67. Okubo R., Koga M., Katsumata N., Odamaki T., Matsuyama S., Oka M., et al. Effect of *Bifidobacterium* breve A-1 on anxiety and depressive symptoms in schizophrenia: A proof-of-concept study. *J Affect Disord*. 2019; 245: 377–85. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.11.011>
68. Ivashkin V.T., Zolnikova O.Yu. Irritable bowel syndrome in terms of changes in the microbiota. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019; 29 (1): 84–92. DOI: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-84-92> (in Russian)
69. Drozdov V.N., Shikh E.V., Astapovskii A.A., Khalaidzheva K.N., Solovieva S.A., Dorogin O.B. Clinical efficacy of a modern probiotic for the correction of intestinal microflora in patients with irritable bowel syndrome with diarrhea and antibiotic-associated diarrhea // *Voprosy pitaniya* [Problems of Nutrition]. 2023; 92 (4): 92–103. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-4-92-103> (in Russian)
70. Russo M., Giugliano F.P., Quitadamo P., Mancusi V., Miele E., Staiano A. Efficacy of a mixture of probiotic agents as complementary therapy for chronic functional constipation in childhood. *Ital J Pediatr*. 2017; 43: 24. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13052-017-0334-3>
71. Gibson G.R., Hutkins R., Sanders M.E., Prescott S.L., Reimer R.A., et al. Expert consensus document: The international scientific association for probiotics and prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017; 4 (8): 491–502.
72. Nishikawa M., Brickman A.M., Manly J.J., Schupf N., Mayeux R.P., Gu Y. Association of dietary prebiotic consumption with reduced risk of Alzheimer's disease in a multiethnic population. *Curr Alzheimer Res*. 2021; 18 (12): 984–92. DOI: <https://doi.org/10.2174/1567205019666211222115142>

**Для корреспонденции**

Кишилова Светлана Анатольевна – младший научный сотрудник  
Центральной лаборатории микробиологии ФГАНУ «ВНИМИ»  
Адрес: 115093, Российская Федерация, г. Москва,  
ул. Люсиновская, д. 35, корп. 7  
Телефон: (499) 236-04-02  
E-mail: s\_kishilova@vnimi.org  
<https://orcid.org/0009-0000-9498-4757>

Кишилова С.А.<sup>1</sup>, Терехова Р.П.<sup>2</sup>, Рожкова И.В.<sup>1</sup>, Юрова Е.А.<sup>1</sup>

## Сравнительная оценка антагонистической активности коллекционных лактобацилл в отношении полирезистентных *Klebsiella pneumoniae*

Comparative evaluation of the antagonistic activity of collection lactobacilli against the multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*

Kishilova S.A.<sup>1</sup>, Terekhova R.P.<sup>2</sup>, Rozhkova I.V.<sup>1</sup>, Yurova E.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт молочной промышленности», 115093, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

<sup>1</sup> All-Russian Dairy Research Institute, 115093, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> A.V. Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery, Ministry of Health of the Russian Federation, 117997, Moscow, Russian Federation

*С учетом известных данных о высокой распространенности полирезистентных энтеробактерий, в частности Klebsiella spp., энтерогеморрагических Escherichia coli и их возможности сохранять свою жизнеспособность в кисломолочных продуктах при использовании технологий, в процессе которых наряду с заквасочными микроорганизмами могут выживать и даже размножаться некоторые энтеробактерии, обладающие повышенной устойчивостью к факторам внешней среды, в первую очередь активной кислотности, поиск новых штаммов молочнокислых пробиотических бактерий с выраженным антимикробным действием является одним из наиболее актуальных направлений исследований в пищевой биотехнологии. Представители рода Lactobacillus рассматриваются в настоящее время как наиболее перспективные объекты для поиска продуцентов*

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

**Вклад авторов.** Концепция исследования – Рожкова И.В., Юрова Е.А.; сбор данных – Терехова Р.П., Кишилова С.А.; обработка данных, написание текста – Кишилова С.А.; редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все авторы.

**Для цитирования:** Кишилова С.А., Терехова Р.П., Рожкова И.В., Юрова Е.А. Сравнительная оценка антагонистической активности коллекционных лактобацилл в отношении полирезистентных *Klebsiella pneumoniae* // Вопросы питания. 2023. Т. 92, № 6. С. 120–127. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-6-120-127>

**Статья поступила в редакцию** 13.07.2023. **Принята в печать** 30.10.2023.

**Funding.** The study was not sponsored.

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

**Contribution.** Research concept – Rozhkova I.V., Yurova E.A.; data collection – Terekhova R.P., Kishilova S.A.; data processing, text writing – Kishilova S.A.; editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

**For citation:** Kishilova S.A., Terekhova R.P., Rozhkova I.V., Yurova E.A. Comparative evaluation of the antagonistic activity of collection lactobacilli against the multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2023; 92 (6): 120–7. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-6-120-127> (in Russian)

**Received** 13.07.2023. **Accepted** 30.10.2023.

с пробиотическими свойствами. Наличие у них антагонистической активности является важным условием обеспечения биологической безопасности пищевых продуктов, создаваемых при использовании ферментации, и разработки эффективных мер борьбы с наиболее приоритетными по эпидемиологической значимости условно-патогенными и патогенными микроорганизмами.

**Цель работы** – изучение антагонистической активности коллекционных пробиотических штаммов *Lactobacillus* по отношению к мультирезистентным *Klebsiella pneumoniae* для оценки их пригодности в производстве специализированных кисломолочных продуктов.

**Материал и методы.** Для определения антагонистической активности коллекционных штаммов *Lactobacillus* по отношению к штамму *Klebsiella pneumoniae* использовали 2 метода: совместного культивирования и диффузии в агар с использованием лунок.

**Результаты.** В результате проведенной оценки 2 штаммов молочнокислых бактерий – *Lactobacillus helveticus* NK1 и *Lactobacillus (Lacticaseibacillus rhamnosus) rhamnosus* F на наличие антагонистической активности по отношению к штамму *Klebsiella pneumoniae*, полнорезистентному к антибиотикам разных групп, была подтверждена высокая эффективность штамма *L. rhamnosus* F. Антагонистическая активность *L. helveticus* NK1 в отношении клебсиел, выявленная в данном исследовании, была незначительной, что подтверждает важность поиска новых продуцентов, способных подавлять рост антибиотикорезистентных энтеробактерий.

**Заключение.** Подтвержденная высокая антагонистическая активность штамма *L. rhamnosus* F позволяет рекомендовать его для включения в состав заквасок для производства специализированных кисломолочных продуктов для диетического (лечебного и профилактического) питания и использования в рационах людей с дисбиотическими нарушениями при инфекциях, связанных с оказанием медицинской помощи, в том числе обусловленными множественно резистентными штаммами *Klebsiella pneumoniae*. Однако необходимы дальнейшие исследования по определению (выявлению) механизмов антимикробного действия штамма *L. rhamnosus* F.

**Ключевые слова:** антагонистическая активность; дисбиозы; *Klebsiella pneumoniae*; лактобациллы

*Taking into account the known data on the high prevalence of multi-drug-resistant Enterobacteriaceae, such as Klebsiella spp., enterohemorrhagic Escherichia coli, and their properties to maintain viability in fermented milk products when using technologies in which, along with starter microorganisms, some enterobacteria with increased resistance to environmental factors (primarily active acidity) can survive and even multiply, the search for new strains of lactic acid probiotic bacteria with a pronounced antimicrobial effect are currently one of the most relevant areas of research in food biotechnology. Representatives of the Lactobacillus genus are currently considered as the most promising objects for the search for producers with probiotic properties. Their antagonistic activity is an important condition for ensuring the biological safety of foods created using fermentation and for developing effective measures to combat conditionally pathogenic and pathogenic microorganisms of the highest priority in terms of epidemiological significance.*

*The aim of the research was to study the antagonistic activity of collectible probiotic Lactobacillus strains in relation to multi-resistant Klebsiella pneumoniae, to assess their suitability in the production of specialized fermented milk products.*

*Material and methods.* To determine the antagonistic activity of Lactobacillus collection strains in relation to the Klebsiella pneumoniae strain, two methods were used: co-cultivation and diffusion into agar using wells.

*Results.* As a result of the study of 2 strains of lactic acid bacteria – *Lactobacillus helveticus* NK1 and *Lactobacillus (Lacticaseibacillus rhamnosus) rhamnosus* F as antagonists against *Klebsiella pneumoniae* hospital strain, characterized by multiresistance to antibiotics of different groups, the high efficacy of the *L. rhamnosus* F strain was confirmed. Antagonistic activity of the *L. helveticus* NK1 strain was insignificant, which suggests the variability of *Klebsiella* and the importance of searching for an antagonist strain with the widest possible spectrum of action.

*Conclusion.* The confirmed high antagonistic activity of the *L. rhamnosus* F strain makes it possible to recommend it for inclusion in starter cultures. The prospects of using the *L. rhamnosus* F strain, including for the production of fermented milk products for therapeutic nutrition and other special dietary uses, and for use in the diets of people with dysbiotic disorders, patients with intestinal infections, in particular, caused by multi-resistant strains of *Klebsiella pneumoniae*, related to nosocomial infections, are shown. However, further research is needed to determine (identify) the mechanisms of the antimicrobial action of *L. rhamnosus* F strain.

**Keywords:** antagonistic activity; dysbiosis; *Klebsiella pneumoniae*; *Lactobacillus*

Род *Klebsiella* относится к семейству *Enterobacteriaceae*. Их отличительная особенность – наличие полисахаридной капсулы, покрывающей всю поверхность клетки, что дает дополнительную устойчивость к воздействиям внешней среды и помогает долго сохраняться как в окружающей среде, так и на различных предметах [1]. Представители рода встречаются повсеместно – в почве, воде, пищевых продуктах, в фекалиях человека, на коже и слизистых. Род *Klebsiella* насчитывает несколько видов, но наиболее эпидемически значимым является *Klebsiella pneumoniae*, которая может стать причиной многих заболеваний, в том числе острого и хронического простатита, пиелонефрита, цистита, пневмонии [2], раневых инфекций, заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Следствием широко распространенного в медицинской практике использования антибиотиков и биоцидных препаратов является формирование дисбиозов. В 2017 г. Всемирная организация здравоохранения обратила особое внимание на распространенность антибиотикорезистентных (АБР) *K. pneumoniae*, причислив их к числу наиболее опасных возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП) – ESCAPE-патогенов [1, 3], характеризующихся полирезистентностью к антибиотикам различных групп [4]; высокой устойчивостью к дезинфицирующим средствам [2]; распространением в стационарах контактным (через медицинское оборудование и руки персонала) [5] и воздушно-капельным путем. При исследовании пациентов с подтвержденным дисбиозом кишечника среди выделенных патогенных штаммов до 70% обладали множественной АБР, причем именно представители клебсиелл отличались большим генетическим разнообразием детерминант устойчивости по сравнению с другими энтеробактериями. Установлено, что при выраженных дисбактериозах кишечника клебсиеллы экспрессировали факторы вирулентности и обладали высокой устойчивостью к антибиотикам [6, 7]. Дисбиозы могут возникать в любом биотопе организма, однако в кишечнике возникают наиболее стойкие расстройства. Дисбиоз всегда имеет место при воспалительных заболеваниях кишечника [5]. В настоящее время медицинский персонал во всем мире отмечает рост именно воспалительных заболеваний кишечника, что связано с широким применением антибиотиков и биоцидных препаратов. Так, секвенирование кишечного метагенома пациентов после курсового приема ряда антибиотиков показало изменение его состава с персистенцией АБР-штаммов. Затрудненная коррекция дисбиозов часто связана с формированием популяций энтеробактерий, обладающих персистентным потенциалом, что способствует длительному выживанию возбудителя в организме [8].

Распространяясь как контактным, так и воздушно-капельным путем, полирезистентные клебсиеллы все чаще становятся причиной ИСМП [2, 7].

Известны различные механизмы, обеспечивающие устойчивость микроорганизмов к антимикробным агентам, такие как ферментативная инактивация, обра-

зование альтернативных метаболических путей, изменение проницаемости клеточной стенки и др. [3, 7]. Важным механизмом полирезистентности являются так называемые мембранные системы активного выброса (эффлюкса) из клетки токсичных для нее веществ [2]. И наконец, серьезную проблему представляет способность клинически значимых микроорганизмов образовывать биопленки [9, 10].

Проблема множественной устойчивости к антимикробным препаратам актуальна в пищевой отрасли. Широкое применение антибиотиков в сельском хозяйстве и ветеринарии привело к возрастанию селективного давления на микроорганизмы в пищевой цепи [11, 12]. В различных странах объемы антибиотиков, применяемых в сельском хозяйстве, многократно превышают объемы, используемые непосредственно в медицинской практике. Среди бактерий с высокой предрасположенностью к приобретению АБР доминируют представители *Enterobacteriaceae* и *Enterococcus* spp., они же являются основными контаминантами продовольственного сырья [11]. Возрастает роль продуцирующих токсины патогенных *E. coli* [13]. Исследование распространенности в пищевых продуктах полирезистентных микроорганизмов показало, что их доля варьирует от 10 до 50% [14]. Причем селекция устойчивости в пищевой цепи может инициироваться не только антибиотиками, но и другими биоцидными веществами [11]. Таким образом, в настоящее время пищевая цепь является значимым резервуаром накопления полирезистентных штаммов и может служить фактором их передачи человеку.

Представляется важным изучение пробиотических бактерий, исходя из их способности оказывать антимикробное действие на патогенные для человека микроорганизмы [15]. Сегодня экспертное сообщество повсеместно признает положительные эффекты пробиотиков при таких патологиях, как острые кишечные инфекции, некоторые заболевания ЖКТ, инфекционные заболевания, аллергия и др. [16]. Пробиотики способны модифицировать персистентные свойства микроорганизмов, расширяя круг препаратов для эффективной элиминации АБР-штаммов. Способность пробиотических микроорганизмов эффективно ингибировать энтеробактерии, несущие детерминанты множественной АБР, может быть полезна для разработки специализированных пищевых продуктов с целью коррекции дисбиотических состояний при колонизации кишечника АБР-бактериями.

Бактерии рода *Lactobacillus* способны ингибировать *K. pneumoniae* и других возбудителей [10], конкурируя за питательные вещества, образуя антимикробные агенты, такие как молочная, уксусная, пропионовая кислоты, перекиси, бактериоцины и др. Описано антимикробное действие 4 представителей молочнокислых бактерий (*Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus delbrueckii*, *Bifidobacterium longum*), выделенных у здоровых людей, на антибиотикочувствительный коллекционный штамм *K. pneumoniae* ATCC 10031 [1].

Изучение потенциала пробиотических микроорганизмов в качестве новых антимикробных агентов

в отношении АБР-бактерий, контаминирующих пищевую продукцию, в том числе относящихся к возбудителям нозокомиальных инфекций, является на данный момент активно развивающейся областью исследований.

**Цель** данной работы – сравнительная оценка антагонистической активности коллекционных пробиотических штаммов *Lactobacillus*, предназначенных для использования при изготовлении специализированных продуктов, способных ингибировать возбудителей ИСМП, в частности *K. pneumoniae*.

## Материал и методы

Объектами исследования были *Lactobacillus helveticus* NK1 и *Lacticaseibacillus rhamnosus* F, выделенные из ЖКТ здоровых людей, находящиеся в коллекции микроорганизмов Всероссийского научно-исследовательского института молочной промышленности (ФГАНУ «ВНИМИ»). Изолят *K. pneumoniae* 10898, выделенный от пациента с ИСМП, был предоставлен ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России. Коллекционные штаммы лактобактерий хранили в лиофилизированном состоянии. Восстановление культур лактобацилл проводили в стерильном обезжиренном коммерческом молоке марки «Стандарт» (Комплимилк, Слуцкий сыродельный комбинат, Беларусь) с дальнейшим пересевом на MRS-бульон (ООО НПЦ «Биокомпас-С», Россия) путем инкубации при температуре 37±1 °С в течение 24 ч. Для исследований использовали вторую генерацию культуры. Штамм *K. pneumoniae* культивировали на питательном агаре (ПА) (ООО НПЦ «Биокомпас-С», Россия). Для исследования использовали 24-часовую культуру с дальнейшим культивированием на MRS-бульоне.

Антибиотикорезистентность штамма *K. pneumoniae* 10898 определяли с помощью автоматического микробиологического анализатора Vitek-2compact (bioMérieux, Франция) согласно МР 02.032-08 «Идентификация микроорганизмов и определение их чувствительности к антибиотикам с применением автоматического микробиологического анализатора VITEK 2 Compact». Для определения способности пробиотических штаммов *L. helveticus* NK1 и *L. rhamnosus* F подавлять рост полирезистентного штамма *K. pneumoniae* 10898 использовали 2 метода – совместного культивирования и диффузии в агар, по МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам». При совместном культивировании в 20 см<sup>3</sup> MRS-бульона вносили по 1 см<sup>3</sup> инокулятов лактобацилл и *K. pneumoniae* и инкубировали в течение 24 и 48 ч при температуре 37±1 °С. Контролем была монокультура *K. pneumoniae*, выращенная в тех же условиях. По окончании инкубирования проводили подсчет клеток *K. pneumoniae*, выросших в монокультуре и при совместном культивировании с лактобациллами на ПА.

Для исследования антагонистической активности *Lactobacillus* методом диффузии в агар штаммы инкубиро-

**Таблица 1.** Антибиотикограмма *Klebsiella pneumoniae* 10898

**Table 1.** Antibiogram of *Klebsiella pneumoniae* 10898

Антибиотик / Antibiotic	Чувствительность* / Sensitivity*
<i>Аминогликозиды / Aminoglycosides</i>	
Амикацин / Amikacin	S
Нетилмицин / Netilmicin	R
Ципрофлоксацин / Ciprofloxacin	R
<i>Цефалоспорины / Cephalosporins</i>	
Цефтазидим / Ceftazidime	R
Цефоперазон/сульбактам Cefoperazone/sulbactam	R
Имипенем / Imipenem	R
Меропенем / Meropenem	R
Пиперациллин/тазобактам Piperacillin/tazobactam	R
Тигециклин / Tigecycline	S
Колистин / Colistin	S

Примечание. \* – R – устойчив; S – чувствителен (МР 02.032-08).  
Note. \* – R – stable; S – sensitive (Methodical recommendations 02.032-08).

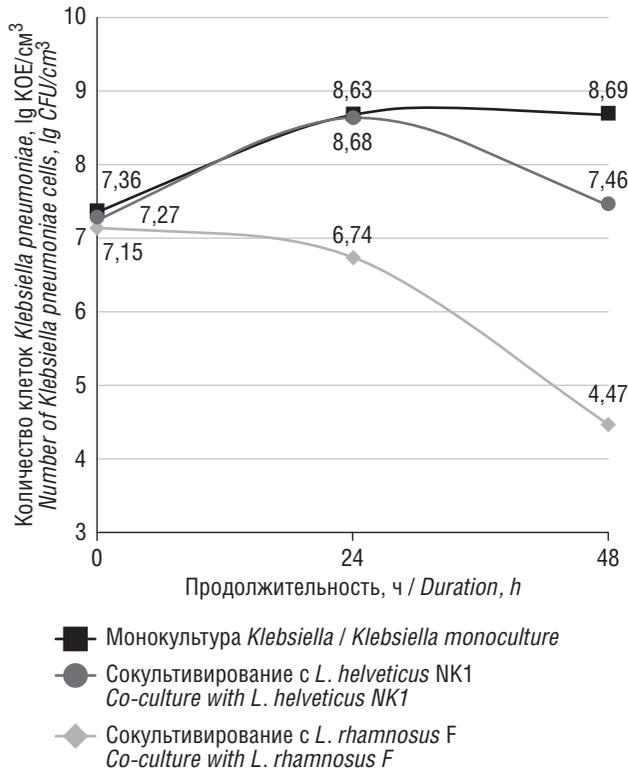
вали в течение 24 и 48 ч на стерильном обезжиренном молоке и MRS-бульоне при температуре 37±1 °С. В чашки Петри вносили ПА, содержащий *K. pneumoniae* 10898 в концентрации 10<sup>6</sup> КОЕ/см<sup>3</sup>. После застывания агара подготавливали лунки диаметром 5 мм стерильным инструментом, в которые вносили по 50 мкм<sup>3</sup> исследуемых образцов. Результаты учитывали через 24 и 48 ч инкубирования при 37±1 °С.

Все результаты представлены по данным 3 независимых экспериментов. Построение таблиц и графиков проводили с использованием программ Microsoft Office. Результаты исследования обработаны с применением программы SciDaVis.

## Результаты и обсуждение

Характеристика штамма *K. pneumoniae* 10898 по устойчивости к антибиотикам представлена в табл. 1.

Из данных табл. 1 видно, что изолят *K. pneumoniae* 10898 устойчив к антибиотикам различных групп: фторхинолонов, цефалоспоринов, карбапенемов. Кроме того, наблюдалась устойчивость к пиперациллин/тазобактаму (тазоцину), который является комбинированным антибиотиком класса уреидопенициллинов и ингибитора β-лактамаз. Устойчивость клебсиелл к β-лактамам антибиотикам связана с наличием у них гидролитических ферментов β-лактамаз, включая β-лактамазы с карбапенем-гидролазной активностью, гидролизующих карбапенемы, пенициллины и цефалоспорины [17, 18]. В то же время изолят сохранял чувствительность к антибиотикам групп полимиксинов (колистину) и глицилциклинов (тигециклину). К антибиотикам группы аминогликозидов проявлялась частичная устойчивость. Так, амикацин, механизм действия которого связан с нарушением синтеза белка на рибосомах бактериальной клетки и разрушением ее оболочки [17],



Динамика количества клеток *Klebsiella pneumoniae* 10898 в монокультуре и при сокультивировании с *Lactobacillus*

Dynamics in the number of *Klebsiella pneumoniae* 10898 cells in monoculture and when cocultivated with *Lactobacillus*

демонстрировал эффективность в отношении изолята. Этот антибиотик характеризуется высокой устойчивостью к ферментам бактерий. В то же время к антибиотику той же группы нетилмицину, действие которого основано на нарушении проницаемости цитоплазматической мембраны, штамм был резистентен.

Данные по антагонистической активности штаммов *L. helveticus* NK1 и *L. rhamnosus* F по отношению к изоляту *K. pneumoniae* 10898 при совместном культивировании представлены на рисунке, результаты статистической обработки экспериментальных данных – в табл. 2.

Полученные данные были статистически значимыми ( $p < 0,05$ ). Отклонения от среднего значения варьировали от 0,05 до 0,1. Значимость расхождения выборок оценивали по критерию Манна–Уитни, полученные результаты лежат в пределах среднего отклонения.

Таблица 2. Статистические значения экспериментальных данных

Table 2. Statistical values of experimental data

Показатель, lg (КОЕ/см³) Index, lg (CFU/cm³)	Продолжительность инкубации, ч / Duration of incubation, h					
	<i>K. pneumoniae</i>		<i>K. pneumoniae</i> + <i>L. helveticus</i> NK1		<i>K. pneumoniae</i> + <i>L. rhamnosus</i> F	
	24	48	24	48	24	48
Среднее значение, $X_{\text{сред}}$ / Average value, $X_{\text{avg}}$	8,675	8,679	8,648	7,463	6,733	4,486
Среднее отклонение, $\sigma_{\text{сред}}$ / Average deviation, $\sigma_{\text{avg}}$	0,049	0,105	0,051	0,071	0,079	0,079
Медиана по U-тесту Манна–Уитни Median by Mann–Whitney U-test	8,699	8,653	8,643	7,462	6,763	4,518

Анализ полученных данных показал, что динамика роста *K. pneumoniae* через 24 ч сокультивирования с *L. helveticus* NK1 практически не отличалась от динамики роста монокультуры: количество клеток составило  $4,3 \times 10^8$  и  $4,8 \times 10^8$  КОЕ/см³ соответственно. Незначительное подавляющее действие – до  $2,9 \times 10^7$  КОЕ/см³ наблюдалось на вторые сутки сокультивирования. Что касается штамма *L. rhamnosus* F, то его антагонистическое действие на *K. pneumoniae* определялось уже через 24 ч – количество клеток патогена снижалось до  $5,5 \times 10^6$  КОЕ/см³ и до  $3,0 \times 10^4$  КОЕ/см³ через 48 ч совместного инкубирования.

Исследования антагонистической активности *L. helveticus* NK1, *L. rhamnosus* F, проведенные ранее Т.В. Федоровой и соавт. [18, 19] в отношении 5 штаммов *Klebsiella* с множественной антибиотикоустойчивостью, продемонстрировали не только вариабельность штаммов в способности подавлять рост патогенов, но и их избирательность в отношении разных изолятов *K. pneumoniae*. В нашем исследовании *L. helveticus* NK1 не проявил значительного антагонистического эффекта в отношении изолята *K. pneumoniae*, а антагонистическая эффективность *L. rhamnosus* F подтвердилась, что дает возможность рассматривать его с точки зрения перспективности для дальнейших исследований в качестве штамма-антагониста широкого спектра действия по отношению к патогенным микроорганизмам, циркулирующим в различных стационарах.

В исследовании М.А. Сухиной и соавт. [20] отмечалась способность лактобацилл проявлять избирательную активность в отношении различных видов патогенных бактерий. При исследовании антимикробного действия 21 штамма *Lactobacillus*, выделенных из толстокишечного биотопа пациентов, в отношении 31 клинического штамма *Clostridium difficile* продемонстрирована их избирательная активность.

Для подтверждения результатов, полученных при сокультивировании, антагонистическую активность штаммов коллекционных лактобацилл исследовали методом диффузии в агар (посев в лунки). Для оценки возможного влияния среды культивирования лактобацилл на их антагонистическую активность использовали MRS-бульон и стерильное обезжиренное молоко.

В табл. 3 показано антагонистическое влияние штаммов *L. helveticus* NK1 и *L. rhamnosus* F на рост *K. pneumoniae* 10898 при посеве в лунки бульонных культур, полученных при инкубации в MRS-бульоне и в стерильном обезжиренном молоке.

**Таблица 3.** Диаметр зон ингибирования роста *Klebsiella pneumoniae* 10898 в зависимости от питательной среды культивирования штаммов *Lactobacillus*, мм ( $M \pm m$ )

**Table 3.** Diameter of growth inhibition zones of *Klebsiella pneumoniae* 10898 depending on the culture medium of *Lactobacillus* strains, mm ( $M \pm m$ )

Исследуемая культура <i>Culture under study</i>	Питательная среда / <i>Culture medium</i>	
	MRS-бульон / <i>MRS broth</i>	стерильное обезжиренное молоко / <i>Sterile skim milk</i>
<i>L. helveticus</i> NK1	7±1	9±1
<i>L. rhamnosus</i> F	13±1	10±1

Из табл. 3 видно, что после инкубации в MRS-бульоне зоны ингибирования *K. pneumoniae* штаммом *L. rhamnosus* F почти в 2 раза превышали зоны ингибирования *L. helveticus* NK1, что подтверждает результаты, полученные методом сокультивирования. Результаты, полученные при инкубации в молоке, показали практически полное отсутствие различий между размерами зон подавления роста *K. pneumoniae* штаммами лактобацилл. Известно, что в результате действия протеаз молочнокислых бактерий на белки, основным из которых является казеин, образуются более короткие единицы – пептиды и аминокислоты. Есть данные об антимикробной активности пептидов, образующихся в результате действия протеолитических ферментов молочнокислых бактерий [21]. Возможно, антимикробное действие *L. helveticus* NK1 на патогенный штамм при инкубации в молоке связано с его способностью к образованию пептидов с антимикробными свойствами.

В исследовании Т. Опбас и соавт. [22] влияния супернатанта пробиотического штамма *Lactobacillus plantarum* F 10, выделенного из микробиоты кишечника здоровых младенцев, на штаммы *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* из труднозаживающих ран, было продемонстрировано угнетение роста обоих госпитальных штаммов. У *L. plantarum* F10 была подтверждена антимикробная и антибиопленочная активность.

Далее в ходе исследования была определена антагонистическая активность супернатантов *L. helveticus* NK1 и *L. rhamnosus* F. В табл. 4 показано антагонистическое влияние штаммов *L. helveticus* NK1 и *L. rhamnosus* F на рост *K. pneumoniae* 10898 при посеве в лунки супернатантов культур, полученных при инкубации в MRS-бульоне и стерильном обезжиренном молоке.

Антагонистическая активность бульонной культуры и супернатантов обоих штаммов практически не различалась. Сохранение значительного антагонистического влияния на клебсиеллу как живой культуры, так и супернатанта *L. rhamnosus* F подтверждает его эффек-

тивность в качестве антимикробного агента. Однако механизмы, дающие возможность этому штамму ингибировать широкий спектр патогенов, предстоит дополнительно исследовать.

Следует отметить, что антимикробная активность, особенно по отношению к патогенам, вызывающим нарушения кишечного микробиома, токсикоинфекции и отравления, является одним из наиболее важных свойств штаммов для производства кисломолочных пробиотических продуктов и биологически активных добавок к пище на основе пробиотиков. Особое значение среди молочнокислых организмов принадлежит лактобациллам: представители *L. rhamnosus*, *L. casei*, *L. acidophilus* используются не только для производства кисломолочных продуктов, но входят в состав лекарственных препаратов, предназначенных в том числе для лечения дисбиозов кишечника [23]. Пробиотические препараты с использованием штаммов *L. rhamnosus* демонстрировали свою эффективность при лечении и профилактике антибиотикоассоциированной диареи, урогенитальных, респираторных инфекций [24].

Исследования штаммов лактобацилл, в том числе *L. rhamnosus* F, из коллекции пробиотических и молочнокислых микроорганизмов Центральной лаборатории микробиологии ФГАНУ ВНИМИ проводятся сотрудниками института в течение ряда лет. Подтверждены их антимикробные свойства в отношении условно-патогенных представителей энтеробактерий, в том числе поддерживающих дисбиоз кишечника [25]. С использованием в составе закваски штамма *L. rhamnosus* F был разработан кисломолочный продукт на основе кобыльего молока, обладающий антимикробной активностью [26]. Выраженные антимикробные свойства штамма *L. rhamnosus* F по отношению к штамму *K. pneumoniae* 10898 подтверждают его перспективность в том числе и для разработки специализированных пищевых продуктов для диетического (лечебного) питания и биологически активных добавок к пище для комплексной

**Таблица 4.** Диаметр зон ингибирования роста *Klebsiella pneumoniae* 10898 супернатантами штаммов *Lactobacillus* в зависимости от питательной среды культивирования, мм ( $M \pm m$ )

**Table 4.** Diameter of growth inhibition zones of *Klebsiella pneumoniae* 10898 with supernatants of *Lactobacillus* strains depending on the culture medium, mm ( $M \pm m$ )

Исследуемый супернатант <i>Supernatant</i>	Питательная среда / <i>Culture medium</i>	
	MRS-бульон / <i>MRS broth</i>	стерильное обезжиренное молоко / <i>Sterile skim milk</i>
<i>L. helveticus</i> NK1	6±1	8±1
<i>L. rhamnosus</i> F	11±1	10±1

коррекции тяжелых дисбиотических состояний, связанных с энтеробактериями, обладающими устойчивостью к широкому спектру биоцидных препаратов, а также создания диетических кисломолочных продуктов, предназначенных для лиц с ИСМП, с включением в состав заквасочной микрофлоры антагонистически активных лактобактерий с направленным антагонизмом.

## Заключение

Таким образом, определена значительная антагонистическая активность коллекционного штамма *L. rhamnosus* F по отношению к изоляту *K. pneumoniae* 10898,

что подтверждает его перспективность для дальнейших разработок биологически активных добавок к пище, а также специализированной продукции для диетического (лечебного или профилактического) питания, предназначенных для коррекции дисбиотических состояний, вызванных антибиотикоустойчивыми энтеробактериями, и для применения в комплексной терапии внутрибольничных инфекций, обусловленных *K. pneumoniae*. Возможно, комбинация пробиотиков с их биологически активными метаболитами была бы актуальна для создания субстанций с высокой антимикробной эффективностью. Однако необходимы дальнейшие исследования по определению (выявлению) механизмов антимикробного действия этой культуры.

## Сведения об авторах

**Кишилова Светлана Анатольевна (Svetlana A. Kishilova)** – младший научный сотрудник Центральной лаборатории микробиологии ФГАНУ «ВНИМИ» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: s\_kishilova@vnimi.org

<https://orcid.org/0009-0000-9498-4757>

**Терехова Раиса Петровна (Raissa P. Terekhova)** – заведующий лабораторией профилактики и лечения бактериальных инфекций ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России (Москва, Российская Федерация)

E-mail: terekhova@ixv.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4622-1429>

**Рожкова Ирина Владимировна (Irina V. Rozhkova)** – кандидат технических наук, старший научный сотрудник, заведующий Центральной лабораторией микробиологии ФГАНУ «ВНИМИ» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: i\_rozhkova@vnimi.org

<https://orcid.org/0000-0003-4441-4515>

**Юрова Елена Анатольевна (Elena A. Yurova)** – кандидат технических наук, старший научный сотрудник, заведующий лабораторией теххимического контроля ФГАНУ «ВНИМИ» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: e\_yurova@vnimi.org

<https://orcid.org/0000-0003-3369-5673>

## Литература

- Mogna L., Deidda F., Nicola S., Amoruso A., Del Piano M., Mogna G. In vitro inhibition of *Klebsiella pneumoniae* by *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *delbrueckii* LDD01 (DSM 22106): an innovative strategy to possibly counteract such infections in humans? // *J. Clin. Gastroenterol.* 2016. Vol. 50, suppl. 2. P. S136–S139. DOI: <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000680>
- Шагинян И.А., Чернуха М.Ю. Неферментирующие грамотрицательные бактерии в этиологии внутрибольничных инфекций: клинические, микробиологические и эпидемиологические особенности // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2005. Т. 7, № 3. С. 271–285.
- Damian M., Usein C.R., Palade A.M., Ceciu S., Cosman M. Molecular epidemiology and virulence characteristics of *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from hospital-associated infections // *Open Epidemiol. J.* 2009. Vol. 2. P. 69–78. DOI: <https://doi.org/10.2174/1874297100902010069>
- Габриэлян Н.И., Горская Е.М., Романова Н.И., Цирульников О.М. Госпитальная микрофлора и биопленки // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2014. Т. 14, № 3. С. 83–91. DOI: <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2012-3-83-91>
- Корниенко Е.А. Микробиота кишечника и возможности пробиотической терапии при воспалительных заболеваниях кишечника // *Фарматека.* 2015. № 2 (295). С. 39–43.
- Устюжанин А.В., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Маханек А.А. Генетические детерминанты антибиотикорезистентности энтеробактерий, выделенных в ходе микробиологического мониторинга в перинатальном центре // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2023. Т. 22, № 4. С. 49–55. DOI: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-49-55>
- Masuda N., Sakagawa E., Ohya S. Outer membrane proteins responsible for multiple drug resistance in *Pseudomonas aeruginosa* // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1995. Vol. 39, № 3. P. 645–649. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.39.3.645>
- Бухарин О.В., Вальшев А.В., Черкасов С.В. Персистентный потенциал условно-патогенных микроорганизмов // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2005. № 4. С. 43–48.
- Романова Ю.М., Гинцбург А.Л. Бактериальные биопленки как естественная форма существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2011. № 3. С. 99–109.
- Donlan R.M., Costerton J.W. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms // *Clin. Microbiol. Rev.* 2002. Vol. 15, N 2. P. 167–193. DOI: <https://doi.org/10.1128/cmr.15.2.167-193.20>
- Шевелева С.А. Антибиотикоустойчивые микроорганизмы в пище как гигиеническая проблема (обзорная статья) // *Гигиена и санитария.* 2018. Т. 97, № 4. С. 342–354. DOI: <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-4-342-354>
- Тутельян А.В., Юшина Ю.К., Соколова О.В., Батаев Д.С., Фесюн А.Д., Датий А.В. Образование биологических пленок микроорганизмов на пищевых производствах // *Вопросы питания.* 2019. Т. 88, № 3. С. 32–43. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10027>
- Farrokh C., Jordan K., Auvra F., Glass K., Orregaard H., Reynaud S. et al. Review of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) and their significance in dairy production // *Int. J. Food Microbiol.* 2013. Vol. 162, № 2. P. 190–212. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2012.08.008>
- Короткевич Ю.В. Анализ резистентности к антибиотикам энтеробактерий и энтерококков, выделяемых из пищевых продуктов // *Вопросы питания.* 2016. Vol. 85, № 2. P. 5–13. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2016-00018>
- Рожкова И.В., Бегунова А.В. Пробиотические микроорганизмы как фактор повышения здоровья // *Молочная промышленность.* 2020. № 7. С. 38–39. DOI: <https://doi.org/10.31515/1019-8946-2020-06-38-39>
- Шевелева С.А. Медико-биологические требования к пробиотическим продуктам и биологически активным добавкам к пище // *Инфекционные болезни.* 2004. Т. 2, № 3. С. 86–90.
- Рожкова И.В., Бегунова А.В., Васина Д.В., Кубанова М.Х., Крупенио Т.В., Шарапченко С.О., Габриэлян Н.И. Антагонистическая активность *Lactobacillus* spp. в отношении госпитальных штаммов *Klebsiella* spp. // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2018. Т. 20, № S1. С. 180.

18. Федорова Т.В., Васина Д.В., Бегунова А.В., Рожкова И.В., Раскошная Т.А., Габриэлян Н.И. Антагонистическая активность молочнокислых бактерий *Lactobacillus* spp. в отношении клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae* // Прикладная биохимия и микробиология. 2018. Т. 54, № 3. С. 264–276. DOI: <https://doi.org/10.7868/S0555109918030054>
19. Savinova O.S., Glazunova O.A., Moiseenko K.V., Begunova A.V., Rozhkova I.V., Fedorova T.V. Exoproteome analysis of antagonistic interactions between the probiotic bacteria *Limosilactobacillus reuteri* LR1 and *Lactocaseibacillus rhamnosus* F and multidrug resistant strain of *Klebsiella pneumoniae* // Int. J. Mol. Sci. 2021. Vol. 22, N 20. Article ID 10999. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms222010999>
20. Сухина М.А., Шельгин Ю.А., Жуховицкий В.Г., Фролов С.А., Кашников В.Н., Веселов А.В. и др. Перспективы использования антагонистической активности лактобацилл для подавления роста *Clostridium (Clostridioides) difficile* // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018. Т. 160, № 12. С. 19–24. DOI: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-160-12-19-24>
21. Самохина Л.С., Головин М.А., Комолова Г.С., Ганина В.И., Ионова И.И., Шаталова Е.С. Антибактериальная активность лактоферрина из коровьего молока // Молочная промышленность. 2012. № 7. С. 56–57.
22. Onbas T., Osmanagaoglu O., Kiran F. Potential properties of *Lactobacillus plantarum* F-10 as abio-control strategy for wound infections // Probiotics Antimicrob. Proteins. 2019. Vol. 11. P. 1110–1123. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12602-018-9486-8>
23. Ардатовская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П., Захаренко С.М., Лазебник Л.Б., Минушкин О.Н., Орешко Л.С. и др. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015. Т. 117, № 5. С. 13–50.
24. Трухан Д.И. Нарушения кишечного микробиоценоза: расширение сферы применения пробиотиков // Медицинский совет. 2022. Т. 16, № 7. С. 132–143. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-132-143>
25. Бегунова А.В., Рожкова И.В., Ширшова Т.И., Крысанова Ю.И. Антимикробные свойства *Lactobacillus* в кисломолочных продуктах // Молочная промышленность. 2020. № 6. С. 22–23. DOI: <https://doi.org/10.31515/1019-8946-2020-06-22-23>
26. Симоненко Е.С., Бегунова А.В. Разработка кисломолочного продукта на основе кобыльего молока и ассоциации молочнокислых микроорганизмов // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 5. С. 115–125. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-5-115-125>

## References

1. Mogna L., Deidda F., Nicola S., Amoruso A., Del Piano M., Mogna G. In vitro inhibition of *Klebsiella pneumoniae* by *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *delbrueckii* LDD01 (DSM 22106): an innovative strategy to effectively counteract such infections in humans? J Clin Gastroenterol. 2016; 50 (suppl 2): S136–9. DOI: <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000680>
2. Schagenyan I.A., Chernukha M.Yu. Infections caused by nonfermenting gram-negative rods: epidemiological, microbiological and clinical features. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya [Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy]. 2005; 7 (3): 271–85. (in Russian)
3. Damian M., Usein C.R., Palade A.M., Ceciu S., Cosman M. Molecular epidemiology and virulence characteristics of *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from hospital-associated infections. Open Epidemiol J. 2009; 2: 69–78. DOI: <https://doi.org/10.2174/1874297100902010069>
4. Gabrielyan N.I., Gorskaya E.M., Romanova N.I., Tsurul'nikova O.M. Nosocomial infection and microbial biofilms in surgery. Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov [Bulletin of Transplantology and Artificial Organs]. 2012; 14 (3): 83–91. DOI: <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2012-3-83-91> (in Russian)
5. Kornienko E.A. Gut microbiota and probiotic therapy possibilities in inflammatory bowel diseases. Farmateka [Pharmateca]. 2015; 2 (295): 39–43. (in Russian)
6. Ustyuzhanin A.V., Chistyakova G.N., Remizova I.I., Makhanek A.A. Genetic determinants of antibiotic resistance of enterobacteria isolated during microbiological monitoring in the perinatal center. Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika [Epidemiology and Vaccine Prophylaxis]. 2023; 22 (4): 49–55. DOI: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-49-55> (in Russian)
7. Masuda N., Sakagawa E., Ohya S. Outer membrane proteins responsible for multiple drug resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother. 1995; 39 (3): 645–9. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.39.3.645>
8. Bukharin O.V., Valyshev A.V., Cherkasov S.V. Persistent potential of conditionally pathogenic microorganisms. Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika [Epidemiology and Vaccine Prophylaxis]. 2005; (4): 43–8. (in Russian)
9. Romanova Yu.M., Gintsburg A.L. Bacterial biofilms as a natural form of existence of bacteria in the environment and host organism. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology]. 2011; (3): 99–109. (in Russian)
10. Donlan R.M., Costerton J.W. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. Clin Microbiol Rev. 2002; 15 (2): 167–93. DOI: <https://doi.org/10.1128/cmr.15.2.167-193.20>
11. Sheveleva S.A. Antimicrobial-resistant microorganisms in food as a hygienic problem. Gigiena i sanitariya [Hygiene and Sanitation]. 2018; 97 (4): 342–54. DOI: <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-4-342-354> (in Russian)
12. Tutel'yan A.V., Yushina Yu.K., Sokolova O.V., Bataev D.S., Fesyun A.D., Daty A.V. Formation of biological films of microorganisms in food productions. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2019; 88 (3): 32–43. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-209-10027> (in Russian)
13. Farrokh C., Jordan K., Auvra F., Glass K., Oppegaard H., Raynaud S., et al. Review of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) and their significance in dairy production. Int J Food Microbiol. 2013; 162 (2): 190–212. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2012.08.008>
14. Korotkevich Yu.V. Antibiotic resistance analysis of *Enterococcus* spp. and *Enterobacteriaceae* spp. isolated from food. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2016; 85 (2): 5–13. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2016-00018> (in Russian)
15. Rozhkova I.V., Begunova A.V. Probiotic microorganisms as a factor in improving health. Molochnaya promyshlennost' [Dairy Industry]. 2020; (7): 38–9. DOI: <https://doi.org/10.31515/1019-8946-2020-06-38-39> (in Russian)
16. Sheveleva S.A. Medico-biological requirements to probiotic products and biologically active food supplements. Infektsionnye bolezni [Infectious Diseases]. 2004; 2 (3): 86–90. (in Russian)
17. Rozhkova I.V., Begunova A.V., Vasina D.V., Kubanova M.Kh., Krupe-nio T.V., Sharapchenko S.O., Gabrielyan N.I. Antagonistic activity of *Lactobacillus* spp. against hospital strains of *Klebsiella* spp. Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov [Bulletin of Transplantology and Artificial Organs]. 2018; 20 (S1): 180. DOI: <https://doi.org/10.7868/S05551099118030054> (in Russian)
18. Fedorova T.V., Vasina D.V., Begunova A.V., Rozhkova I.V., Raskosh-naya T.A., Gabrielyan N.I. Antagonistic activity of lactic acid bacteria *Lactobacillus* spp. in relation to clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. Prikladnaya biokhimiya i mikrobiologiya [Applied Biochemistry and Microbiology]. 2018; 54 (3): 264–76. DOI: <https://doi.org/10.7868/S0555109918030054> (in Russian)
19. Savinova O.S., Glazunova O.A., Moiseenko K.V., Begunova A.V., Rozhkova I.V., Fedorova T.V. Exoproteome analysis of antagonistic interactions between the probiotic bacteria *Limosilactobacillus reuteri* LR1 and *Lactocaseibacillus rhamnosus* F and multidrug resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. Int J Mol Sci. 2021; 22 (20): 10999. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms222010999>
20. Sukhina M.A., Shelygin Yu.A., Zhukhovitsky V.G., Frolov S.A., Kashnikov V.N., Veselov A.V., et al. Prospects of using antagonistic activity of lactobacilli to suppress the growth of *Clostridium (Clostridioides) difficile*. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya [Experimental and Clinical Gastroenterology]. 2018; 160 (12): 19–24. DOI: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-160-12-19-24> (in Russian)
21. Samokhina L.S., Golovin M.A., Komolova G.S., Ganina V.I., Ionova I.I., Shatalova E.S. Antibacterial activity of lactoferrin from cow's milk. Molochnaya promyshlennost' [Dairy Industry]. 2012; (7): 56–7. (in Russian)
22. Onbas T., Osmanagaoglu O., Kiran F. Potential properties of *Lactobacillus plantarum* F-10 as abio-control strategy for wound infections. Probiotics Antimicrob Proteins. 2019; 11: 1110–23. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12602-018-9486-8>
23. Ardatskaya M.D., Bel'mer S.V., Dobritsa V.P., Zakharenko S.M., Lazebnik L.B., Minushkin O.N., Oreshko L.S., et al. Colon dysbacteriosis (dysbiosis): modern state of the problem, comprehensive diagnosis and treatment correction. Experimental and clinical gastroenterology. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya [Experimental and Clinical Gastroenterology]. 2015; 117 (5): 13–50. (in Russian)
24. Trukhan D.I. Disorders of intestinal microbiocenosis: expanding the application of probiotics. Meditsinskiy sovet [Medical Council]. 2022; 16 (7): 132–43. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-132-143> (in Russian)
25. Begunova A.V., Rozhkova I.V., Shirshova T.I., Krysanova Yu.I. Antimicrobial properties of *Lactobacillus* in fermented milk products. Molochnaya promyshlennost' [Dairy Industry]. 2020; (6): 22–3. DOI: <https://doi.org/10.31515/1019-8946-2020-06-22-23> (in Russian)
26. Simonenko E.S., Begunova A.V. Development of fermented milk product based on mare milk and lactic microorganisms association. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (5): 115–25. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-5-115-125> (in Russian)

**Для корреспонденции**

Хомич Людмила Михайловна – вице-президент по качеству, техническому регулированию и стандартизации Союза производителей соков, воды и напитков (СОЮЗНАПИТКИ)  
Адрес: 107078, Российская Федерация, г. Москва, ул. Садовая-Спаская, д. 20, стр. 1, оф. 725  
Телефон: (903) 256-26-03  
E-mail: homich.souznapitki@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-4312-3559>

Хомич Л.М.<sup>1</sup>, Перова И.Б.<sup>2</sup>, Эллер К.И.<sup>2</sup>

## Природные пигменты в соках из овощей и фруктов: содержание антоцианинов, каротиноидов и беталаинов

Natural pigments in fruit and vegetable juices: the content of anthocyanins, carotenoids and betalaines

Khomich L.M.<sup>1</sup>, Perova I.B.<sup>2</sup>, Eller K.I.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Союз производителей соков, воды и напитков (СОЮЗНАПИТКИ), 107078, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», 109240, г. Москва, Российская Федерация

<sup>1</sup> Union of Juice, Water and Beverage Producers, 107078, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, 109240, Moscow, Russian Federation

*Цвет сока обусловлен цветом соответствующего фрукта или овоща, из которого сок изготовлен. Цвет фрукта или овоща, в свою очередь, определяется присутствием природных красящих пигментов – вторичных метаболитов растений, к которым относятся главным образом антоцианины, каротиноиды и беталаины. Эти вещества, помимо ярких оттенков, придают сокам свойства, в значительной степени обеспечивающие положительное влияние на здоровье. Вопрос количественного содержания антоцианинов, каротиноидов и беталаинов в соках (особенно в соках промышленного производства, наиболее часто потребляемых населением в настоящее время) важен для понимания вклада, который могут внести соки в поступление этих биологически активных веществ с пищей.*

*Цель работы – изучение содержания антоцианинов, каротиноидов и беталаинов в соках и нектарах, широко представленных на рынке России: вишневом, гранатовом, из красного винограда, томатном, морковном, персиковом и овощных, содержащих свекольный сок.*

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

**Вклад авторов.** Концепция и дизайн исследования – Хомич Л.М.; сбор и статистическая обработка данных – Хомич Л.М., Перова И.Б.; написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все авторы.

**Для цитирования:** Хомич Л.М., Перова И.Б., Эллер К.И. Природные пигменты в соках из овощей и фруктов: содержание антоцианинов, каротиноидов и беталаинов // Вопросы питания. 2023. Т. 92, № 6. С. 128–134. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-6-128-134>

**Статья поступила в редакцию** 30.10.2023. **Принята в печать** 27.11.2023.

**Funding.** The study was not sponsored.

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

**Contribution.** Concept and design of the study – Khomich L.M.; collection and statistical processing of data – Khomich L.M., Perova I.B.; text writing, editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

**For citation:** Khomich L.M., Perova I.B., Eller K.I. Natural pigments in fruit and vegetable juices: the content of anthocyanins, carotenoids and betalaines. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2023; 92 (6): 128–34. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-6-128-134> (in Russian)

**Received** 30.10.2023. **Accepted** 27.11.2023.

**Материал и методы.** Содержание природных красящих пигментов определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ): антоцианинов – по ГОСТ 32709-2014 «Продукция соковая. Методы определения антоцианинов», каротиноидов – в соответствии с Р 4.1.1672-03 «Руководство по методам контроля качества и безопасности биологически активных добавок к пище». Беталаины определяли по модернизированному методу анализа Международного сокового союза IFU № 71 (ред. 2023) «Антоцианы и беталаины методом ВЭЖХ». Проанализированы результаты измерений в 66 образцах продукции, отобранных из российских торговых сетей.

**Результаты.** Наибольшее содержание антоцианинов (в пересчете на цианидин-3-О-глюкозид) обнаружено в вишневых нектарах – в среднем 11,4 мг/100 см<sup>3</sup>, более низкие значения получены для соков из красного винограда – в среднем 2,5 мг/100 см<sup>3</sup> и гранатовых соков – 0,9 мг/100 см<sup>3</sup>. В томатных соках, помимо каротиноида ликопина (7,0–14,1 мг/100 см<sup>3</sup>), обнаружен β-каротин в количестве 0,3–1,2 мг/100 см<sup>3</sup>. В морковных соках содержание β-каротина находится на уровне 5,7–12,5 мг/100 см<sup>3</sup>, в персиковых нектарах – 0,14–0,38 мг/100 см<sup>3</sup>. Наиболее высокие концентрации беталаинов найдены в свекольном соке прямого отжима на уровне 156,2 мг/100 см<sup>3</sup> с преобладанием бетацианинов (99,4 мг/100 см<sup>3</sup>) над бетаксантинами (56,8 мг/100 см<sup>3</sup>). В лактоферментированном соке прямого отжима содержание бетацианинов снижалось до 51,5 мг/100 см<sup>3</sup>, в мультиовощных соках – до 2–3 мг/100 см<sup>3</sup>, бетаксантины в этих образцах не были обнаружены.

**Заключение.** Исследование показало присутствие в соковой продукции высоких концентраций природных красящих веществ – антоцианинов, каротиноидов и беталаинов. Порция (200 см<sup>3</sup>) вишневого нектара может обеспечить до 100% адекватного суточного потребления антоцианинов, порция сока из красного винограда и порция гранатового сока – до 20 и до 10% соответственно. Содержание β-каротина в порции морковного сока в несколько раз выше суточной физиологической потребности для взрослых, в порции персикового нектара содержится до 10% от физиологической суточной потребности в β-каротине. Томатный сок богат каротиноидом ликопином – его содержание в порции в несколько раз превышает установленный адекватный уровень суточного потребления, при этом и содержание β-каротина также находится на высоком уровне – до 50% от физиологической суточной потребности в этом веществе. Несмотря на то что пока не установлены непосредственные данные об адекватном суточном потреблении беталаинов, относительно высокие концентрации этих пигментов, особенно в свекольных соках прямого отжима, определяют их существенный потенциал в повышении пищевой ценности рациона за счет соковой продукции на основе свеклы.

**Ключевые слова:** антоцианины; каротиноиды; ликопин; беталаины; соковая продукция; сок; нектар

*The color of the juice is determined by the color of the corresponding fruit or vegetable from which the juice is made. The color of a fruit or vegetable, in turn, is determined by the presence of natural coloring pigments – secondary plant metabolites, which include mainly anthocyanins, carotenoids and betalains. These substances, in addition to bright colors, give the juices properties that largely provide a positive effect on health. The quantitative content of these pigments in juices (especially in commercially produced juices, the most commonly consumed by the population at present) is important for understanding of the contribution of that juices in real intake of these bioactive compounds with diet.*

**The purpose** of the work was to study the content of anthocyanins, carotenoids and betalains in juices and nectars (cherry, pomegranate, red grapes, tomato, carrot, peach and vegetable juices containing red beetroot) widely represented on the Russian market.

**Material and methods.** The content of natural coloring pigments was determined by HPLC: anthocyanins – according to GOST 32709-2014 “Juice products. Methods for the determination of anthocyanins», carotenoids - in accordance with R 4.1.1672-03 “Guidelines for methods of quality control and safety of biologically active food supplements”, betalains by revised IFU method of analysis No 71 (rev. 2023) “Anthocyanins and Betalains by HPLC”. The results of measurements in 66 samples selected from Russian retail chains were analyzed.

**Results.** The highest content of anthocyanins (in terms of cyanidin-3-O-glucoside) was found in cherry nectars – an average of 11.4 mg/100 cm<sup>3</sup>, lower values were obtained for red grape juices (an average of 2.5 mg/100 cm<sup>3</sup>) and pomegranate juices (0.9 mg/100 cm<sup>3</sup>). In tomato juices, in addition to lycopene (7.0–14.1 mg/100 cm<sup>3</sup>), β-carotene was found in an amount of 0.3–1.2 mg/100 cm<sup>3</sup>. In carrot juices, the content of β-carotene was at the level of 5.7–12.5 mg/100 cm<sup>3</sup>, in peach nectars – 0.14–0.38 mg/100 cm<sup>3</sup>. The highest concentrations of betalains were found in directly pressed red beet juice at a level of 156.2 mg/100 cm<sup>3</sup>, with a predominance of betacyanins (99.4 mg/100 cm<sup>3</sup>) over betaxanthins (56.8 mg/100 cm<sup>3</sup>). The content of betacyanins decreased to 51.5 mg/100 cm<sup>3</sup> in directly pressed lacto-fermented juice and to 2–3 mg/100 cm<sup>3</sup> in multi-vegetable juices; betaxanthins were not detected in these samples.

**Conclusion.** The study showed high levels of natural coloring substances – anthocyanins, carotenoids and in some extent betalains in juice products. A serving (200 cm<sup>3</sup>) of cherry nectar can provide up to 100% of an adequate daily intake of anthocyanins, a serving of red grape juice and a serving of pomegranate juice can provide up to 20% and up to 10%, respectively. The content of β-carotene in a serving of carrot juice is several times higher than the daily requirement for adults; a serving of peach nectar contains up to 10% of the daily requirement for β-carotene. Tomato juice is rich in lycopene, this carotenoid content in a serving is several times higher than the adequate daily intake, while the content of β-carotene is also at a high level – up to 50% of the daily requirement for this substance. Despite the fact that direct data on the adequate daily intake of betalains have not yet been established, relatively high concentrations of betalains, especially in directly pressed red beet juices, determine their significant potential in increasing the nutritive value of the diet through beet-based juices intake.

**Keywords:** anthocyanins; carotenoids; lycopene; betalains; juice products; juice; nectar

Потребление фруктов и овощей связано с уменьшением риска развития неинфекционных заболеваний – онкологических, сердечно-сосудистых, сахарного диабета и др. Предполагается, что потребление

фруктов и овощей на уровне более 800 г/сут могло бы предотвратить 7,8 млн случаев преждевременной смерти во всем мире [1]. Многие неинфекционные заболевания связывают с хроническим воспалением [2–6],

и присутствие во фруктах и овощах веществ, оказывающих антиоксидантное действие, является важным фактором, оказывающим положительное влияние на здоровье человека.

Соки получают путем переработки фруктов и овощей, и, согласно требованиям ТР ТС 023/2011 «Технический регламент на соковую продукцию из фруктов и овощей», в соках, производимых промышленностью, должны сохраняться пищевая ценность, физико-химические и органолептические свойства исходных плодов. Цвет сока обусловлен цветом исходных фруктов и овощей и зависит от содержания в них красящих пигментов. К природным веществам, придающим сокам яркую окраску, относятся антоцианины – полифенольные соединения, имеющие красный, синий, фиолетовый цвет, а также каротиноиды, окрашивающие соки в желто-красную, оранжевую, оранжево-красную или красно-красную гамму [7–10].

Множество исследований свидетельствуют том, что антоцианины и каротиноиды – вещества-антиоксиданты, оказывающие противовоспалительное действие [11–14], позволяющее улучшить состояние организма и снизить риски возникновения различных заболеваний. Так, в обзоре [15] отмечается, что антоцианины являются перспективными натуральными веществами с потенциальной фармакологической активностью и могут быть использованы для профилактики и в комплексной терапии заболеваний кровеносной, нервной, эндокринной, пищеварительной, сенсорной, мочевыделительной и иммунной системы. Обзор [16] посвящен положительному влиянию антоцианинов на здоровье сердечно-сосудистой системы и снижению риска развития нейродегенеративных заболеваний. В других работах подчеркиваются противоопухолевые свойства антоцианинов [17], а также преимущества их использования при воспалительных процессах, вызванных ожирением [18]. Кроме этого, обнаружена отрицательная корреляция между потреблением антоцианинов и случаями развития депрессивных расстройств [19]. По результатам исследований каротиноиды способствуют профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [20], ревматоидного артрита [21], увеличению роста полезной микрофлоры и уменьшению воспалительных процессов в кишечнике [22], они благотворно влияют на состояние кожи, препятствуя процессам ее старения [23]. Основными пигментами свекольного сока являются производные беталамовой кислоты: красно-фиолетовые бетацианины (бетанин и изобетанин) и желто-оранжевые бетаксантины (вульгаксантины). Беталаины рассматриваются как антиоксиданты, снижающие окислительный стресс за счет эффективного удаления активных форм кислорода [24, 25]. Кроме того, описаны противомикробное, противовирусное и противовоспалительное действие беталаинов [24, 25].

Таким образом, в соках и нектарах содержатся природные биологически активные пигменты – антоцианины, каротиноиды и беталаины, переходящие из исходных плодов и корнеплодов в процессе отжима. Эти

вещества могут поступать в сокодержательные напитки как непосредственно из сока, используемого при изготовлении, так и (или) добавляться в качестве красителей. Антоциановые красители E163, каротиноиды и бетанины E162, кроме придания напиткам привлекательного яркого цвета, вносят вклад в повышение их пищевой ценности [26, 27]. При этом исследования показывают, что такие натуральные пищевые красители, как правило, не оказывают аллергического воздействия на организм [28].

Исследование содержания антоцианинов в соках красно-фиолетового цвета и содержания каротиноидов и беталаинов в желто-оранжевых или оранжево-красных соках важно для понимания пользы таких соков. К популярным у потребителей и имеющим яркий цвет сокам можно отнести сок из красного винограда, гранатовый, томатный и морковный соки, вишневые и персиковые нектары, а также соковую продукцию на основе или с добавлением свекольного сока.

**Целью** работы были изучение содержания антоцианинов, каротиноидов и беталаинов в соках и нектарах – вишневом, гранатовом, из красного винограда, томатном, морковном, персиковом, свекольном, а также в мультиовощных, содержащих свекольный сок, и оценка их потенциального вклада в обеспечение суточной потребности человека в этих биологически активных веществах.

## Материал и методы

Образцы соков (гранатового, томатного, морковного, из красного винограда, свекольного, мультиовощного) и нектаров (вишневого, персикового) были закуплены в торговых организациях (Москва, Россия). Всего было закуплено 66 образцов указанной соковой продукции популярных в России торговых марок («Я», J7, «Вико», Rich, «Добрый», Santal, Swell, «Сады Придонья», Noyan, «Спеленок», FineLife, Rioba, GlobalVillage, Granini, Soko-Grande, Grante, Yan, «ВкусВилл» и др.). Среди них виноградные соки – 8 образцов, вишневые нектары – 13, гранатовые соки – 8, томатные соки – 12, морковные соки – 12, персиковые нектары – 7, свекольные соки и соки из смеси овощей со свеклой – 6. Содержание антоцианинов определяли по ГОСТ 32709-2014 «Продукция соковая. Методы определения антоцианинов», каротиноидов – в соответствии с Р 4.1.1672-03 «Руководство по методам контроля качества и безопасности биологически активных добавок к пище» методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Беталаины определяли по модернизированному методу анализа Международного сокового союза IFU № 71 (ред. 2023) «Антоцианы и беталаины методом ВЭЖХ». Предварительно образцы прошли проверку на соответствие требованиям технического регламента ТР ТС 023/2011 «Технический регламент на соковую продукцию из фруктов и овощей», в том числе по показателям аутентичности в соответствии со Сводом

**Таблица 1.** Содержание антоцианинов в гранатовом соке, соке из красного винограда, вишневом нектаре (в пересчете на цианидин-3-О-глюкозид), мг/100 см<sup>3</sup> [M (min–max)]**Table 1.** The content of anthocyanins in pomegranate juice, red grape juice, cherry nectar (in terms of cyaniding-3-glucoside), mg/100 cm<sup>3</sup> [M (min–max)]

Вид соковой продукции <i>The type of juice product</i>	Цвет продукта <i>The color of the product</i>	Содержание антоцианинов <i>The content of anthocyanins</i>
Сок гранатовый (n=8) <i>Pomegranate juice (n=8)</i>	Темно-красный, бордовый, иногда с небольшим коричневатым оттенком <i>Dark red, sometimes with a small brownish color shade</i>	0,9 (0,2–2,5)
Сок из красного винограда (n=8) / <i>Red grape juice (n=8)</i>	Красно-фиолетовый / <i>Red-violet</i>	2,5 (0,6–5,1)
Нектар вишневый (n=13) / <i>Sour cherry nectar (n=13)</i>	Темно-красный, бордовый / <i>Dark red, burgundy</i>	11,4 (4,7–24,4)

**Таблица 2.** Содержание каротиноидов в морковном соке, томатном соке, персиковом нектаре, мг/100 см<sup>3</sup> [M (min–max)]**Table 2.** The content of carotenoids in carrot juice, tomato juice, peach nectar, mg/100 cm<sup>3</sup> [M (min–max)]

Вид соковой продукции <i>The type of juice product</i>	Цвет продукта <i>The color of the product</i>	Содержание β-каротина <i>β-Carotene content</i>	Содержание ликопина <i>Lycopene content</i>
Сок морковный (n=12) <i>Carrot juice (n=12)</i>	Желто-оранжевый, оранжевый <i>Yellow-orange, orange</i>	9,1 (5,7–12,5)	–
Сок томатный (n=12) <i>Tomato juice (n=12)</i>	Красно-оранжевый, красный <i>Red-orange, red</i>	0,6 (0,3–1,2)	10,5 (7,0–14,1)
Нектар персиковый (n=7) <i>Peach nectar (n=7)</i>	Светло-оранжевый, оранжево-коричневый <i>Light-orange, orange-brownish</i>	0,26 (0,14–0,38)	–

правил для оценки качества фруктовых и овощных соков Европейской ассоциации производителей фруктовых соков (Code of Practice AIJN).

## Результаты и обсуждение

Результаты исследований содержания антоцианинов в образцах соков и нектаров различных оттенков темно-красного или фиолетового цвета, каротиноидов (β-каротина и ликопина) в образцах соков и нектаров

оранжево-красного цвета и беталаинов в овощных соках и нектарах красно-фиолетового цвета приведены в табл. 1–4.

Содержание антоцианинов в популярных соках и нектарах, имеющих темно-красный, бордовый, красно-фиолетовый цвет, варьирует в широких пределах – от 0,2 мг/100 см<sup>3</sup> (минимальное полученное значение для гранатового сока) до 24,4 мг/100 см<sup>3</sup> (максимальное полученное значение для вишневого нектара). Вишневые нектары, содержащие антоцианины в среднем на уровне 11,4 мг/100 см<sup>3</sup>, могут внести наибольший вклад

**Таблица 3.** Содержание беталаинов в свекольных и мультиовощных соках, содержащих свекольный сок/пюре, мг/100 см<sup>3</sup> [M (min–max)]**Table 3.** The content of betalains in red beetroot juice and multi-vegetable juices containing red beetroot juice/puree, mg/100 cm<sup>3</sup> [M (min–max)]

Вид соковой продукции <i>The type of juice product</i>	Цвет продукта <i>The color of the product</i>	Содержание / <i>Content</i>		
		бетацианины <i>betacyanins</i>	бетаксантины <i>betaxanthins</i>	беталаины <i>betalains</i>
Свекольный сок прямого отжима <i>Directly pressed red beetroot juice</i>	Темный красно-фиолетовый <i>Dark red-violet</i>	99,4	56,8	156,2
Лактоферментированный свекольный сок <i>Lacto-fermented red beetroot juice</i>	Темный красно-фиолетовый <i>Dark red-violet</i>	51,5	–	51,5
Соки из смеси овощей со свеклой (n=4) <i>Multi-vegetable juices with red beetroot (n=4)</i>	Красно-оранжевый <i>Red-orange</i>	3,1 (2,9–3,3)	–	3,1 (2,9–3,3)

**Таблица 4.** Профиль основных бетацианинов в свекольных и мультиовощных соках, содержащих свекольный сок/пюре**Table 4.** The profile of the main betacyanins in red beetroot and multi-vegetable juices containing red beetroot juice/puree

Вид соковой продукции <i>The type of juice product</i>	Содержание, % от суммы бетацианинов <i>The content, % from total betacyanins</i>	
	бетанин / <i>betanin</i>	изобетанин / <i>isobetanin</i>
Свекольный сок прямого отжима / <i>Directly pressed red beetroot juice</i>	87,7	10,5
Лактоферментированный свекольный сок / <i>Lacto-fermented red beetroot juice</i>	51,2	43,1
Соки из смеси овощей со свеклой (n=4) / <i>Multi-vegetable juices with red beetroot (n=4)</i>	35,5–43,9	30,7–41,4

в поступление в организм человека этих важных биологически активных веществ. Содержание антоцианинов в соках из красного винограда (см. табл. 1) ниже такового в вишневых нектарах, но выше, чем в гранатовых соках. Включение вишневых нектаров в питание представляется тем более важным, что исследования показывают общее высокое содержание полифенольных веществ в таких продуктах [29].

Исследование содержания каротиноидов в соках и нектарах, имеющих различные оттенки оранжевого или красного цвета, показало, что морковные соки богаты  $\beta$ -каротином (в среднем  $9,1 \text{ мг}/100 \text{ см}^3$ ), при этом ликопин в них не обнаруживается в пределах обнаружения использованного метода. Томатные соки, напротив, содержат значительное количество ликопина (в среднем  $10,5 \text{ мг}/100 \text{ см}^3$ ), а содержание  $\beta$ -каротина в них в 20 раз ниже. Известно, что  $\beta$ -каротин придает фруктам и овощам желто-оранжевые оттенки цвета, а ликопин – красную окраску. Таким образом, полученные результаты содержания  $\beta$ -каротина и ликопина коррелируют с цветом исследованных образцов соков. Персиковые нектары имеют менее насыщенный цвет, в них обнаруживается  $\beta$ -каротин на уровне в среднем  $0,26 \text{ мг}/100 \text{ см}^3$ , что в десятки раз ниже, чем в морковном соке, и в 2 раза ниже, чем в томатном. Несмотря на это, персиковые нектары также могут внести свой вклад в поступление с питанием  $\beta$ -каротина.

Исследование содержания пигментов в свеклосодержащей соковой продукции показало самые высокие концентрации бетаина (156,2  $\text{мг}/100 \text{ см}^3$ ) в свекольном соке прямого отжима (см. табл. 3), причем бетаины были представлены как бетацианинами (примерно 2/3), так и бетаксантинами (чуть более 1/3). В лактоферментированном соке прямого отжима содержание бетацианинов снижалось в 3 раза, а в мультиовощных соках – до 2–3  $\text{мг}/100 \text{ см}^3$ , причем бетаксантины в этих образцах не обнаружены. При этом преобладающим бетацианином в свекольных и мультиовощных соках, содержащих свекольный сок/пюре, являлся бетанин (см. табл. 4).

### Заключение

Цвет соков и нектаров обусловлен наличием в них натуральных красящих пигментов, присутствующих

в соответствующих фруктах и овощах и переходящих при отжиме в готовый продукт. К таким красящим веществам относятся антоцианины (пигменты темно-красного, синего, фиолетового цвета), каротиноиды и бетаины (пигменты желтого, оранжевого и красного цвета). Присутствие этих пигментов в соках и нектарах из фруктов и овощей имеет следствием не только яркую, привлекательную окраску, но и является одним из показателей пищевой ценности такой продукции. Адекватный уровень потребления антоцианинов для взрослого человека составляет  $50 \text{ мг}/\text{сут}$ , суточная потребность в  $\beta$ -каротине (провитамин А) –  $5,0 \text{ мг}$  (МР 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации»), адекватный уровень потребления ликопина составляет  $5 \text{ мг}/\text{сут}$  (МР 2.3.1.1915-04 «Рекомендуемые уровни потребления пищевых и биологически активных веществ»). Таким образом, порция ( $200 \text{ см}^3$ ) вишневого нектара с высоким содержанием антоцианинов может обеспечить до 100% адекватного суточного потребления этих биологически активных веществ, порция сока из красного винограда и порция гранатового сока – до 20% и до 10% соответственно. Содержание  $\beta$ -каротина в порции морковного сока в несколько раз выше суточной физиологической потребности для взрослых, в порции персикового нектара содержится около 10% от физиологической суточной потребности в  $\beta$ -каротине. Содержание ликопина в порции томатного сока в несколько раз превышает установленный адекватный уровень суточного потребления, при этом и содержание  $\beta$ -каротина также может находиться на высоком уровне – до 50% от физиологической суточной потребности. Несмотря на то что пока не установлены непосредственные данные об адекватном суточном потреблении бетаина, относительно высокие концентрации этих пигментов, особенно в свекольных соках прямого отжима, определяют их существенный потенциал в повышении пищевой ценности рациона за счет соковой продукции на основе свеклы.

В целом полученные данные подтверждают присутствие в соковой продукции промышленного производства существенных концентраций важных для здоровья человека природных пигментов и могут быть использованы для улучшения структуры питания населения.

### Сведения об авторах

Хомич Людмила Михайловна (*Lyudmila M. Khomich*) – вице-президент по качеству, техническому регулированию и стандартизации Союза производителей соков, воды и напитков (СОЮЗНАПИТКИ) (Москва, Российская Федерация)

E-mail: homich.souznapitki@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-4312-3559>

Перова Ирина Борисовна (*Irina B. Perova*) – кандидат фармацевтических наук, старший научный сотрудник лаборатории метаболизма и протеомного анализа ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

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 ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: ellki42@yandex.ru

https://orcid.org/0000-0003-1046-4442

## Литература

- Aune D., Giovannucci E.L., Boffetta P., Fadnes L.T., Keum N., Norat T. et al. Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality – a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies // *Int. J. Epidemiol.* 2017. Vol. 46, N 3. P. 1029–1056. DOI: <https://doi.org/10.1093/ije/dyw319>
- Duthie S.J., Duthie G.G., Russell W.R., Kyle J.A.M., Macdiarmid J.I., Rungapamestry V. et al. Effect of increasing fruit and vegetable intake by dietary intervention on nutritional biomarkers and attitudes to dietary change: a randomised trial // *Eur. J. Nutr.* 2018. Vol. 57. P. 1855–1872. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1469-0>
- Bacchetti T., Turco I., Urbano A., Morresi C., Ferretti G. Relationship of fruit and vegetable intake to dietary antioxidant capacity and markers of oxidative stress: a sex-related study // *Nutrition.* 2019. Vol. 61. P. 164–172. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.10.034>
- Joseph S.V., Edirisinghe I., Burton-Freeman B.M. Fruit polyphenols. a review of anti-inflammatory effects in humans // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2016. Vol. 56, N 3. P. 419–444. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2013.767221>
- Gregori D., French M., Gallipoli S., Lorenzoni G., Ghidina M. Global, regional, and national levels of fruit and vegetable consumption from the ROUND (World Map of Consumption of Fruit and Vegetables and Nutrient Deficits) project (P18-067-19) // *Curr. Dev. Nutr.* 2019. Vol. 3, suppl. 1. Article ID nzz039.P18-067-19. DOI: <https://doi.org/10.1093/cdn/nzz039.P18-067-19>
- D'Elia L., Dinu M., Sofi F., Volpe M., Strazzullo P.; SINU Working Group, Endorsed by SIPREC. 100% fruit juice intake and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis of prospective and randomised controlled studies // *Eur. J. Nutr.* 2021. Vol. 60, N 5. P. 2449–2467. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02426-7>
- Espley R.V., Jaakola L. The role of environmental stress in fruit pigmentation // *Plant Cell Environ.* 2023. Vol. 46. P. 3663–3679. DOI: <https://doi.org/10.1111/pce.14684>
- Watkins J.L. Uncovering the secrets to vibrant flowers: the role of carotenoid esters and their interaction with plastoglobules in plant pigmentation // *New Phytol.* 2023. Vol. 240, N 1. P. 7–9. DOI: <https://doi.org/10.1111/nph.19185>
- Pizzorno J. «Unimportant» molecules? Part 2 // *Integr. Med. (Encinitas)*. 2023. Vol. 22, N 3. P. 6–9. PMID: 37534021; PMCID: PMC10393377.
- Ezquerro M., Burbano-Eraza E., Rodriguez-Concepcion M. Overlapping and specialized roles of tomato phytoene synthases in carotenoid and abscisic acid production // *Plant Physiol.* 2023. Vol. 193, N 3. P. 2021–2036. DOI: <https://doi.org/10.1093/plphys/kiad425>
- Zhao X., Yuan Z. Anthocyanins from pomegranate (*Punica granatum L.*) and their role in antioxidant capacities in vitro // *Chem. Biodivers.* 2021. Vol. 18, N 10. Article ID e2100399. DOI: <https://doi.org/10.1002/cbdv.202100399>
- Godlewska K., Pacyga P., Najda A., Michalak I. Investigation of constituents and antioxidant activity of biologically active plant-derived natural products // *Molecules.* 2023. Vol. 28, N 14. P. 5572. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules28145572>
- Stote K.S., Burns G., Mears K., Sweeney M., Blanton C. The effect of berry consumption on oxidative stress biomarkers: a systematic review of randomized controlled trials in humans // *Antioxidants (Basel)*. 2023. Vol. 12, N 7. P. 1443. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox12071443>
- Liga S., Paul C., Péter F. Flavonoids: overview of biosynthesis, biological activity, and current extraction techniques // *Plants (Basel)*. 2023. Vol. 12, N 14. P. 2732. DOI: <https://doi.org/10.3390/plants12142732> PMID: 37514347; PMCID: PMC10384615.
- Liu J., Zhou H., Song L., Yang Z., Qiu M., Wang J., Shi S. Anthocyanins: promising natural products with diverse pharmacological activities // *Molecules.* 2021. Vol. 26. P. 3807. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26133807>
- Mattioli R., Francioso A., Mosca L., Silva P. Anthocyanins: a comprehensive review of their chemical properties and health effects on cardiovascular and neurodegenerative diseases // *Molecules* 2020. Vol. 25. P. 3809. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25173809>
- de Arruda Nascimento E., de Lima Coutinho L., da Silva C.J., de Lima V.L.A.G., Dos Santos Aguiar J. In vitro anticancer properties of anthocyanins: a systematic review // *Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer.* 2022. Vol. 1877, N 4. Article ID 188748. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2022.188748>
- Ngamsamer C., Sirivarasai J., Sutjarit N. The benefits of anthocyanins against obesity-induced inflammation // *Biomolecules.* 2022. Vol. 12, N 6. P. 852. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom12060852>
- Chen W.L., Zhao J. Association between dietary anthocyanidins intake and depression among US adults: a cross-sectional study (NHANES, 2007–2010 and 2017–2018) // *BMC Psychiatry.* 2023. Vol. 23, N 1. P. 525. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12888-023-05029-8>
- Wang M., Tang R., Zhou R., Qian Y., Di D. The protective effect of serum carotenoids on cardiovascular disease: a cross-sectional study from the general US adult population // *Front. Nutr.* 2023. Vol. 10. Article ID 1154239. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1154239>
- Gunes-Bayir A., Mendes B., Dadak A. The integral role of diets including natural products to manage rheumatoid arthritis: a narrative review // *Curr. Issues Mol. Biol.* 2023. Vol. 45, N 7. P. 5373–5388. DOI: <https://doi.org/10.3390/cimb45070341>
- Silva Meneguelli T., Duarte Villas Mishima M., Hermsdorff H.H.M., Martino H.S.D., Bressan J., Tako E. Effect of carotenoids on gut health and inflammatory status: a systematic review of in vivo animal studies // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2023. Jul 14. P. 1–16. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2023.2234025>
- Wawrzyniak D., Rolle K., Barciszewski J. Likopen – wpływ suplementacji na proces starzenia się skóry [Lycopene – the impact of supplementation on the skin aging process] // *Postepy Biochem.* 2023. Vol. 69, N 1. P. 47–53. DOI: [https://doi.org/10.18388/pb.2021\\_482](https://doi.org/10.18388/pb.2021_482) (in Polish)
- Sadowska-Bartosz I., Bartosz G. Biological properties and applications of betalains // *Molecules.* 2021. Vol. 26, N 9. P. 2520. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26092520>
- Chen L., Zhu Y., Hu Z., Wu S., Jin C. Beetroot as a functional food with huge health benefits: antioxidant, antitumor, physical function, and chronic metabolomics activity // *Food Sci. Nutr.* 2021. Vol. 9. P. 6406–6420. DOI: <https://doi.org/10.1002/fsn3.2577>
- Pasdaran A., Zare M., Hamed A., Hamed A. A review of the chemistry and biological activities of natural colorants, dyes, and pigments: challenges, and opportunities for food, cosmetics, and pharmaceutical application // *Chem. Biodivers.* 2023. Vol. 20, N 8. Article ID e202300561. DOI: <https://doi.org/10.1002/cbdv.202300561>
- Alappat B., Alappat J. Anthocyanin pigments: beyond aesthetics // *Molecules.* 2020. Vol. 25, N 23. P. 5500. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25235500>
- Lis K., Bartuzi Z. Plant food dyes with antioxidant properties and allergies-friend or enemy? // *Antioxidants (Basel)*. 2023. Vol. 12, N 7. P. 1357. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox12071357>
- Хомич Л.М., Бережная Ю.А., Шашин Д.Л., Поляков С.А., Кутепова И.С., Перова И.Б., Эллер К.И. Сравнительный анализ общего содержания полифенолов в некоторых видах соковой продукции промышленного производства // *Вопросы питания.* 2022. Т. 91, № 5. С. 124–132. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-5-124-132>

## References

- Aune D., Giovannucci E.L., Boffetta P., Fadnes L.T., Keum N., Norat T., et al. Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality – a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Int J Epidemiol.* 2017; 46 (3): 1029–56. DOI: <https://doi.org/10.1093/ije/dyw319>
- Duthie S.J., Duthie G.G., Russell W.R., Kyle J.A.M., Macdiarmid J.I., Rungapamestry V., et al. Effect of increasing fruit and vegetable intake by dietary intervention on nutritional biomarkers and attitudes to dietary change: a randomised trial. *Eur J Nutr.* 2018; 57: 1855–72. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1469-0>

3. Bacchetti T., Turco I., Urbano A., Morresi C., Ferretti G. Relationship of fruit and vegetable intake to dietary antioxidant capacity and markers of oxidative stress: a sex-related study. *Nutrition*. 2019; 61: 164–72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.10.034>
4. Joseph S.V., Edirisinghe I., Burton-Freeman B.M. Fruit polyphenols. a review of anti-inflammatory effects in humans. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2016; 56 (3): 419–44. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2013.767221>
5. Gregori D., French M., Gallipoli S., Lorenzoni G., Ghidina M. Global, regional, and national levels of fruit and vegetable consumption from the ROUND (World Map of Consumption of Fruit and Vegetables and Nutrient Deficits) project (P18-067-19). *Curr Dev Nutr*. 2019; 3 (suppl 1): nzz039.P18-067-19. DOI: <https://doi.org/10.1093/cdn/nzz039.P18-067-19>
6. D'Elia L., Dinu M., Sofi F., Volpe M., Strazzullo P.; SINU Working Group, Endorsed by SIPREC. 100% fruit juice intake and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis of prospective and randomised controlled studies. *Eur J Nutr*. 2021; 60 (5): 2449–67. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02426-7>
7. Espley R.V., Jaakola L. The role of environmental stress in fruit pigmentation. *Plant Cell Environ*. 2023. Vol. 46. P. 3663–3679. DOI: <https://doi.org/10.1111/pce.14684>
8. Watkins J.L. Uncovering the secrets to vibrant flowers: the role of carotenoid esters and their interaction with plastoglobules in plant pigmentation. *New Phytol*. 2023; 240 (1): 7–9. DOI: <https://doi.org/10.1111/nph.19185>
9. Pizzorno J. «Unimportant» molecules? Part 2. *Integr Med (Encinitas)*. 2023; 22 (3): 6–9. PMID: 37534021; PMCID: PMC10393377.
10. Ezquerro M., Burbano-Eraza E., Rodriguez-Concepcion M. Overlapping and specialized roles of tomato phytoene synthases in carotenoid and abscisic acid production. *Plant Physiol*. 2023; 193 (3): 2021–36. DOI: <https://doi.org/10.1093/plphys/kiad425>
11. Zhao X., Yuan Z. Anthocyanins from pomegranate (*Punica granatum* L.) and their role in antioxidant capacities in vitro. *Chem Biodivers*. 2021; 18 (10): e2100399. DOI: <https://doi.org/10.1002/cbdv.202100399>
12. Godlewska K., Pacyga P., Najda A., Michalak I. Investigation of chemical constituents and antioxidant activity of biologically active plant-derived natural products. *Molecules*. 2023; 28 (14): 5572. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules28145572>
13. Stote K.S., Burns G., Mears K., Sweeney M., Blanton C. The effect of berry consumption on oxidative stress biomarkers: a systematic review of randomized controlled trials in humans. *Antioxidants (Basel)*. 2023; 12 (7): 1443. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox12071443>
14. Liga S., Paul C., Péter F. Flavonoids: overview of biosynthesis, biological activity, and current extraction techniques. *Plants (Basel)*. 2023; 12 (14): 2732. DOI: <https://doi.org/10.3390/plants12142732> PMID: 37514347; PMCID: PMC10384615.
15. Liu J., Zhou H., Song L., Yang Z., Qiu M., Wang J., Shi S. Anthocyanins: promising natural products with diverse pharmacological activities. *Molecules*. 2021; 26: 3807. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26133807>
16. Mattioli R., Francioso A., Mosca L., Silva P. Anthocyanins: a comprehensive review of their chemical properties and health effects on cardiovascular and neurodegenerative diseases. *Molecules* 2020; 25: 3809. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25173809>
17. de Arruda Nascimento E., de Lima Coutinho L., da Silva C.J., de Lima V.L.A.G., Dos Santos Aguiar J. In vitro anticancer properties of anthocyanins: a systematic review. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2022; 1877 (4): 188748. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2022.188748>
18. Ngamsamer C., Sirivarasai J., Sutjarit N. The benefits of anthocyanins against obesity-induced inflammation. *Biomolecules*. 2022; 12 (6): 852. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom12060852>
19. Chen W.L., Zhao J. Association between dietary anthocyanidins intake and depression among US adults: a cross-sectional study (NHANES, 2007–2010 and 2017–2018). *BMC Psychiatry*. 2023; 23 (1): 525. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12888-023-05029-8>
20. Wang M., Tang R., Zhou R., Qian Y., Di D. The protective effect of serum carotenoids on cardiovascular disease: a cross-sectional study from the general US adult population. *Front Nutr*. 2023; 10: 1154239. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1154239>
21. Gunes-Bayir A., Mendes B., Dadak A. The integral role of diets including natural products to manage rheumatoid arthritis: a narrative review. *Curr Issues Mol Biol*. 2023; 45 (7): 5373–88. DOI: <https://doi.org/10.3390/cimb45070341>
22. Silva Meneguelli T., Duarte Villas Mishima M., Hermsdorff H.H.M., Martino H.S.D., Bressan J., Tako E. Effect of carotenoids on gut health and inflammatory status: a systematic review of in vivo animal studies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2023; Jul 14: 1–16. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2023.2234025>
23. Wawrzyniak D., Rolle K., Barciszewski J. Likopen – wpływ suplementacji na proces starzenia się skóry [Lycopene – the impact of supplementation on the skin aging process]. *Postepy Biochem*. 2023; 69 (1): 47–53. DOI: [https://doi.org/10.18388/pb.2021\\_482](https://doi.org/10.18388/pb.2021_482) (in Polish)
24. Sadowska-Bartosz I., Bartosz G. Biological properties and applications of betalains. *Molecules*. 2021; 26 (9): 2520. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26092520>
25. Chen L., Zhu Y., Hu Z., Wu S., Jin C. Beetroot as a functional food with huge health benefits: antioxidant, antitumor, physical function, and chronic metabolomics activity. *Food Sci Nutr*. 2021; 9: 6406–20. DOI: <https://doi.org/10.1002/fsn3.2577>
26. Pasdaran A., Zare M., Hamed A., Hamed A. A review of the chemistry and biological activities of natural colorants, dyes, and pigments: challenges, and opportunities for food, cosmetics, and pharmaceutical application. *Chem Biodivers*. 2023; 20 (8): e202300561. DOI: <https://doi.org/10.1002/cbdv.202300561>
27. Alappat B., Alappat J. Anthocyanin pigments: beyond aesthetics. *Molecules*. 2020; 25 (23): 5500. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25235500>
28. Lis K., Bartuzi Z. Plant food dyes with antioxidant properties and allergies-friendly or enemy? *Antioxidants (Basel)*. 2023; 12 (7): 1357. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox12071357>
29. Khomich L.M., Berezhnaya Yu.A., Shashin D.L., Polyakov S.A., Kute-pova I.S., Perova I.B., Eller K.I. Comparative analysis of the total content of polyphenols in some types of industrial juice products. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2022; 91 (5): 124–32. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-5-124-132> (in Russian)

**Для корреспонденции**

Богачук Мария Николаевна – кандидат фармацевтических наук, научный сотрудник лаборатории химии пищевых продуктов ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

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

Телефон: (495) 698-57-36

E-mail: bmariyan@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5820-8336>

Боков Д.О., Богачук М.Н., Малинкин А.Д., Назарова В.А., Бессонов В.В.

## Оценка сорбции-десорбции экдистерона (20 E) в составе адаптогенных композиций с инулином и функциональными пищевыми ингредиентами на основе шпината и киноа

Study of the sorption-desorption of ecdysterone (20 E) as part of adaptogenic compositions with inulin and functional food ingredients based on spinach and quinoa

Bokov D.O., Bogachuk M.N., Malinkin A.D., Nazarova V.A., Bessonov V.V.

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

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

*Основными принципами при обогащении пищевых продуктов минорными биологически активными веществами (БАВ) являются прогнозирование и оценка возможных химических взаимодействий компонентов, входящих в матрицу пищевого продукта. Эти взаимодействия оказывают значительное влияние на биодоступность минорных БАВ. В работе были изучены процессы сорбции и десорбции (высвобождения), влияющие на биодоступность минорного БАВ экдистерона (20 E) в составе функциональных пищевых ингредиентов, полученных из листьев шпината (ФПИ-1) и зерен киноа (ФПИ-2) на матрице гидроколлоида – инулина.*

**Финансирование.** Работа проведена при финансировании РНФ (грант № 19-16-00107-П «Новые функциональные пищевые ингредиенты адаптогенного действия, предназначенные для увеличения работоспособности организма человека и повышения его когнитивного потенциала»), <https://rscf.ru/project/22-16-35008/>.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов.

**Вклад авторов.** Концепция и дизайн исследования – Боков Д.О., Богачук М.Н., Малинкин А.Д., Бессонов В.В.; экспериментальные исследования – Боков Д.О., Богачук М.Н., Малинкин А.Д., Назарова В.А.; анализ полученных данных – Боков Д.О., Богачук М.Н., Малинкин А.Д., Бессонов В.В.; написание текста – Боков Д.О., Богачук М.Н., Бессонов В.В.; редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все авторы.

**Для цитирования:** Боков Д.О., Богачук М.Н., Малинкин А.Д., Назарова В.А., Бессонов В.В. Оценка сорбции-десорбции экдистерона (20 E) в составе адаптогенных композиций с инулином и функциональными пищевыми ингредиентами на основе шпината и киноа // Вопросы питания. 2023. Т. 92, № 6. С. 135–140. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-6-135-140>

**Статья поступила в редакцию** 13.09.2023. **Принята в печать** 30.10.2023.

**Funding.** This research was funded by the Russian Science Foundation (grant number 19-16-00107-P «New functional food ingredients of adaptogenic action for the enhancement of working capability and cognitive potential of human organism»), <https://rscf.ru/project/22-16-35008/>.

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

**Contribution.** The concept and design of the study – Bokov D.O., Bogachuk M.N., Malinkin A.D., Bessonov V.V.; experimental studies – Bokov D.O., Bogachuk M.N., Malinkin A.D., Nazarova V.A.; analysis of the obtained data – Bokov D.O., Bogachuk M.N., Malinkin A.D., Bessonov V.V.; text writing – Bokov D.O., Bogachuk M.N., Bessonov V.V.; editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

**For citation:** Bokov D.O., Bogachuk M.N., Malinkin A.D., Nazarova V.A., Bessonov V.V. Study of the sorption-desorption of ecdysterone (20 E) as part of adaptogenic compositions with inulin and functional food ingredients based on spinach and quinoa. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2023; 92 (6): 135–40. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-6-135-140> (in Russian)

**Received** 13.09.2023. **Accepted** 30.10.2023.

**Цель работы** – изучить полноту протекания процессов сорбции-десорбции 20 E в составе адаптогенных композиций с инулином и функциональными пищевыми ингредиентами на основе шпината и киноа под действием гидролитических ферментов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) *in vitro*.

**Материал и методы.** Для получения экспериментальных композиций, включающих ФПИ-1 и ФПИ-2 и полисахарид инулин, был использован механический метод смешивания. Для исследования сорбционных свойств 4 составов модельные растворы композиций. С использованием ферментативной модели *in vitro* была изучена способность 20 E высвобождаться из матрикса композиций. Содержание 20 E определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием.

**Результаты.** Получено 6 композиций состава инулин–ФПИ-1, инулин–ФПИ-2 с различным соотношением полисахарид/ФПИ. На первом этапе исследования максимальная сорбция 20 E в модельном растворе наблюдалась для 4 составов композиций с соотношением инулина (2,50 и 3,75 г) – ФПИ-1 (189,19 мг)/ФПИ-2 (68,40 мг). На втором этапе исследования при оценке десорбции 20 E на ферментативной модели установлено, что 20 E практически полностью высвобождалось только из 2 композиций, в остальных случаях около 25% 20 E оставалось в связанном состоянии.

**Заключение.** Получены составы 2 композиций с соотношением инулин (2,50 г) – ФПИ-1 (189,19 мг)/ФПИ-2 (68,40 мг), которые обладают оптимальными параметрами сорбции/высвобождения 20 E под действием ферментов ЖКТ человека. Данные композиции можно считать перспективными для включения в рецептуры обогащенных пищевых продуктов.

**Ключевые слова:** экдистерон; 20 E; сорбция-десорбция; адаптогенные композиции; функциональные пищевые ингредиенты

*The main principle in the enrichment of food with minor bioactive compounds is the prediction and evaluation of possible chemical interactions of the components included in the matrix of the food. These interactions have a impact on the bioavailability of minor bioactive compounds. In our work, we studied the processes of sorption and desorption (release), the main processes affecting the bioavailability of the minor bioactive compound ecdysterone (20 E) in the composition of functional food ingredients obtained from spinach leaves (FFI-1) and quinoa grains (FFI-2) on hydrocolloid matrix – inulin.*

*The objective of the research was to study the completeness of sorption-desorption processes of 20 E in adaptogenic compositions with inulin and functional food ingredients based on spinach and quinoa under the influence of hydrolytic enzymes of the gastrointestinal tract (GIT) *in vitro*.*

*Material and methods.* To obtain experimental compositions, containing FFI-1 and FFI-2 and the polysaccharide (inulin), a mechanical mixing method was used. To study the sorption properties, model solutions of the compositions were prepared. Using an *in vitro* enzymatic model, the ability of 20 E to be released from the matrix of the compositions was studied. The content of 20 E was determined by HPLC-MS/MS.

*Results.* 6 compositions with different ratios of polysaccharide/FFI were obtained. At the first stage of the study, the maximum sorption of 20E in the model solution was observed for 4 compositions with the ratio of inulin : FFI = 2.50 or 3.75 g : 189.19 mg FFI-1 or 68.40 mg FFI-2. At the second stage of the study, when assessing the desorption of 20 E on the enzymatic GIT model, it was found that 20 E almost completely released only from 2 compositions, in other cases about 25% of 20 E remained in a bound state.

*Conclusion.* The formulation of two compositions with the ratio of inulin (2.50 g) : FFI-1 (189.19 mg)/FFI-2 (68.40 mg) were obtained, which have the most optimal sorption / release parameters of 20 E under the influence of human gastrointestinal enzymes. These compositions can be considered promising for inclusion in the formulation of fortified foods.

**Keywords:** 20 E; sorption-desorption; adaptogenic compositions; functional food ingredients

Определение взаимодействий биологически активных соединений (БАС) в многокомпонентных функциональных пищевых ингредиентах (ФПИ) – необходимое условие обеспечения качества и безопасности обогащенных пищевых продуктов. При обогащении пищевых продуктов ФПИ следует принимать во внимание ряд возможных химических взаимодействий компонентов как самих пищевых продуктов, так

и биологически активных веществ, входящих в состав непосредственно ФПИ, для обеспечения максимальной сохранности и биодоступности БАС [1, 2].

Обогащенные пищевые продукты – это сложные многокомпонентные системы, в состав которых может входить несколько ФПИ, полученных из различных растительных источников. Сегодня актуальным направлением является создание ФПИ, обогащенных

несколькими группами БАС, которые вместе обеспечивают более выраженный биологический эффект. Так, серия работ посвящена созданию ФПИ, оказывающих адаптогенное действие [3]. В результате многолетних исследований разработаны технологические схемы получения ФПИ на основе зерен киноа и листьев шпината [4, 5].

Полисахариды, способные к образованию гидроколлоидов, благодаря своей полимерной структуре с различной степенью разветвления и функциональными группами взаимодействуют с минорными БАС (фитостероидами) за счет формирования слабых водородных связей и «комплексов включения». Эти взаимодействия лежат в основе процесса сорбции БАС на полисахаридной матрице, в результате которой происходит модификация физико-химических свойств БАС, повышаются их стабильность и биодоступность [6]. Одним из перспективных в этом плане полисахаридов представляется инулин [7, 8].

**Цель** работы – изучить полноту протекания процессов сорбции-десорбции 20-гидроксиэкдизона (20 Е) в составе адаптогенных композиций с инулином и ФПИ на основе шпината и киноа под действием гидролитических ферментов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) *in vitro*.

## Материал и методы

**Объектами исследования** были инулин «Фибрулин инстант», нативный высокоочищенный инулин из цикория, нефракционированный (Novaproduct, Бельгия); ФПИ-1 с содержанием 20 Е 11,10 мг/г и ФПИ-2 с содержанием 20 Е 30,70 мг/г, полученные в лабораторных условиях.

Используемые ферментные препараты: амилоглюкозидаза (A9913) и инулиназа (I6285) из *Aspergillus niger*; протеаза (P3910) и  $\alpha$ -амилаза (A3306) из *Bacillus licheniformis* (Sigma-Aldrich, США).

При выборе соотношения полисахарид (ПСХ)/ФПИ руководствовались Едиными санитарно-эпидемиологическими и гигиеническими требованиями к продукции (товарам), подлежащей санитарно-эпидемиологическому надзору (Приложение 5, гл. 2, разд. 1). Для получения композиций был выбран механический метод, заключающийся в совместном измельчении сухих компонентов (ФПИ, инулина). Компоненты смешивали, затем тщательно растирали в фарфоровой ступке в течение 20 мин при температуре 20 °С.

### Определение сорбционных свойств инулина

Для исследования сорбционных свойств готовили модельные суспензии композиций с 5% инулина, поскольку при данной концентрации достигаются оптимальные реологические свойства.

Полученные в ходе эксперимента модельные суспензии охлаждали (5 °С, в течение 6 ч), центрифугировали в течение 30 мин при 4500 об/мин с использованием

центрифуги 5424 (Eppendorf, США). Далее полученный супернатант анализировали на содержание 20 Е в суспензии.

Зависимость величины сорбции ( $C_{\text{сорб.}}$ ) от концентрации 20 Е для инулина в суспензии определяли по формуле:

$$C_{\text{сорб.}} = C_2/C_1 \times 100\%,$$

где  $C_{\text{сорб.}}$  – сорбция, %;  $C_1$  – теоретическое содержание 20 Е в модельной суспензии, мкг/см<sup>3</sup>;  $C_2$  – экспериментальное содержание 20 Е в модельной суспензии, мкг/см<sup>3</sup>.

### Определение содержания 20-гидроксиэкдизона

Содержание 20 Е определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС) с использованием системы: хроматограф Agilent Technologies 1100 с масс-детектором Agilent Technologies 6410; колонка Agilent Technologies Poroshell 120 EC-C18 3,0×50 мм, 2,7 мкм; градиентное элюирование в системе 0,1% муравьиная кислота/ацетонитрил. В качестве стандарта использовали стандартный образец 20 Е, 98% (Кат. номер: 234697, CAS 5289-74-7, J & K Scientific GmbH, Германия).

Градиентное элюирование смесью 0,1% раствора муравьиной кислоты в воде (элюент А) и ацетонитрила (элюент Б): 0 мин – 5% элюента Б, 5 мин – 27% элюента Б, 5,5 мин – 90% элюента Б, 8,5 мин – 90% элюента Б, 9,5 мин – 5% элюента Б, 13,5 мин – 5% элюента Б; скорость потока – 0,4 см<sup>3</sup>/мин.

Параметры масс-детектора – параметры источника ионизации: давление распыляющего газа – 2,8 бар; температура осушающего газа – 350 °С; скорость потока осушающего газа – 10 л/мин; напряжение на фрагменторе – 98 В; регистрируемые переходы масс в МС/МС-режиме – 481,3 → 445,4 с энергией соударения 8 еВ (использовали для количественного анализа), 481,3 → 371,4 с энергией соударения 12 еВ (использовали для качественного подтверждения); полярность исследуемых ионов положительная; напряжение на капилляре – 4000 В.

### Ферментативная модель оценки степени взаимодействия минорных биологически активных соединений и гидроколлоидов

Для оценки десорбции 20 Е предложена [6] методика, которая основана на свойстве резистентности растительных гидроколлоидов (ПСХ) и 20 Е к действию гидролитических ферментов ЖКТ. В основе методики лежит гидролитическое расщепление крахмальных и белковых веществ в пищевых продуктах комплексом ферментов в контролируемых условиях среды ( $t^\circ$ , pH) с последующим определением степени высвобождения БАС в связи с разрушением комплекса БАС–ПСХ, определение резистентности БАС к среде ЖКТ. В качестве ферментов

используют устойчивые к нагреванию  $\alpha$ -амилазу, протеазу, амилоглюкозидазу. Расчет сорбции проводили по формуле:

$$C_{\text{сорб.}} = M_2/M_1 \times 100\%,$$

где  $C_{\text{сорб.}}$  – сорбция БАС;  $M_1$  – содержание БАС в композиции до ферментативной обработки;  $M_2$  – содержание БАС в композиции после ферментативной обработки.

Методика включала следующие этапы.

- **Этап I.** 50 см<sup>3</sup> фосфатного буфера (рН 6,0) помещали в каждую колбу с 1,0 г композиции, перемешивали на магнитной мешалке. Проверяли рН и при необходимости доводили до рН 6,0±0,2, добавляя необходимое количество по каплям раствора NaOH (0,275 М) или раствора HCl (0,325 М). Затем добавляли 100 мкм<sup>3</sup>  $\alpha$ -амилазы, перемешивали. Закрыв алюминиевой фольгой, инкубировали в кипящей водяной бане в течение 30 мин. Затем колбы с растворами композиций, не снимая алюминиевой фольги, охлаждали до комнатной температуры (20±2 °С).
- **Этап II.** Алюминиевую фольгу удаляли, раствор перемешивали. Доводили рН до 7,5±0,1, добавляя (около 10 см<sup>3</sup>) раствора NaOH (0,275 М). После внесения 500 мкм<sup>3</sup> раствора протеазы в каждую колбу закрывали алюминиевой фольгой и инкубировали в бане при температуре 60±2 °С в течение 30 мин при непрерывном перемешивании. Отсчет времени начинали, когда температура достигнет 60 °С. Колбы с растворами композиций вынимали, не снимая алюминиевой фольги, охлаждали до комнатной температуры (20±2 °С).
- **Этап III.** Доводили рН до 4,0–4,6, добавляя (около 12 см<sup>3</sup>) раствора HCl (0,325 М). Вносили 300 мкм<sup>3</sup> раствора амилоглюкозидазы в каждую колбу. Закрывали алюминиевой фольгой и инкубировали в бане при температуре 60±2 °С в течение 30 мин при непрерывном перемешивании. Отсчет времени начинали, когда температура достигала 60 °С. Колбы с раство-

рами композиций вынимали, не снимая алюминиевой фольги, охлаждали до комнатной температуры (20±2 °С).

- **Этап IV.** Определяли объем гидролизата и добавляли 4 объема 95% этилового спирта, разогретого до 60 °С, смывали со стенок остатки в раствор, используя часть этилового спирта. Отстаивали при комнатной температуре не менее 2 ч до образования преципитата.

После III этапа отбирали пробу для анализа инулина, после IV этапа – для анализа 20 Е. Для этого 1 см<sup>3</sup> отбирали в центрифужную пробирку и центрифугировали в течение 10 мин при 3600 об/мин. Супернатант переносили в вialу для хроматографирования.

### Определение содержания инулина

Содержание инулина определяли согласно МИ № 0152/РОСС RU.0001.310430/2020 «Определение содержания инулина в пищевых продуктах и БАД к пище» методом обращенно-фазовой ВЭЖХ с рефрактометрическим детектированием. Хроматографическая система включала хроматограф Agilent 1260, программное обеспечение – ChemStation (ver. A.09.03); детектор рефрактометрический 1260 RID (G1362A); автосамплер 1260 ALS (G1329B); термостат колонок 1266 TCC (G1316A); колонку хроматографическую для ВЭЖХ Sugar-Pak (WATERS, США) длиной 300 мм и внутренним диаметром 6,5 мм, наполненную микрокристаллическим катионообменным гелем в кальциевой форме. Режим элюирования – изократический (подвижная фаза – вода очищенная с добавлением Са-ЭДТА 0,05 мг/мл); скорость потока – 0,5 см<sup>3</sup>/мин,  $t_{\text{колонок}}$  = 80 °С; объем вводимой пробы – 10 мкм<sup>3</sup>.

Статистическая обработка данных выполнена в программе Microsoft Office Excel 2010. Достоверность различий определяли по критерию Стьюдента, доверительная вероятность  $p=0,95$ .

## Результаты

### Определение оптимальных условий взаимодействия функциональных пищевых ингредиентов с инулином для получения композиций

Были приготовлены 6 композиций состава инулин–ФПИ-1, инулин–ФПИ-2 с различным соотношением полисахарид/ФПИ (табл. 1).

Согласно полученным данным (табл. 2), 100% сорбция 20 Е в модельной суспензии наблюдается для композиций № 2, 3, 5 и 6 с соотношением инулина (2,50 и 3,75 г) – ФПИ-1 (189,19 мг)/ФПИ-2 (68,40 мг).

При данном соотношении ФПИ-1, ФПИ-2 и инулина происходит наиболее эффективное комплексообразование по типу «полисахарид – минорное биологически активное вещество». На основании экспериментальных данных были отобраны композиции № 2, 3, 5 и 6 с инулином для дальнейших исследований.

Таблица 1. Состав предварительных экспериментальных композиций

Table 1. Formulation of preliminary experimental compositions

Композиция, № Composition number	Инулин, г Inulin, g	ФПИ-1 (шпинат), мг FFI-1 (spinach), mg	ФПИ-2 (киноа), мг FFI-2 (quinoa), mg	Содержание 20 Е в композиции, мг/г The content of 20 E in the composition, mg/g
1	1,25	–	68,40	1,59
2	2,50	–	68,40	0,81
3	3,75	–	68,40	0,55
4	1,25	189,19	–	1,46
5	2,50	189,19	–	0,79
6	3,75	189,19	–	0,53

ФПИ – функциональный пищевой ингредиент.

FFI – functional food ingredient.

**Таблица 2.** Зависимость величины сорбции ( $C_{\text{сорб}}$ ) от концентрации экдистерона (20 E)

**Table 2.** Dependence of the sorption value ( $C_{\text{sorb}}$ ) on ecdysterone (20 E) concentration

Композиция, № Composition number	Содержание 20 E в суспензии, мкг/см <sup>3</sup> Content of 20 E in suspension, µg/cm <sup>3</sup>		$C_{\text{сорб}}$ , % $C_{\text{sorb}}$ , %
	расчет calculation	эксперимент experiment	
1	63,72	9,14±0,57	85,66
2	16,28	–	100,00
3	7,33	–	100,00
4	58,36	11,32±0,69	80,60
5	15,70	–	100,00
6	7,11	–	100,00

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4:  $n=5$ ;  $P_x=0,95$ ;  $t(p, f)=2,776$ .  
Note. Here and in tables 3, 4:  $n=5$ ;  $P_x=0,95$ ;  $t(p, f)=2,776$ .

**Исследование влияния соотношения компонентов функциональный пищевой ингредиент/полисахарид (инулин) на высвобождение биологически активных соединений из матрикса композиций в условиях моделирования желудочно-кишечного тракта *in vitro***

В табл. 3 представлены данные, характеризующие степень высвобождения 20 E из композиций с инулином.

Как видно из табл. 3, 20 E практически полностью высвобождается из композиций № 2, 5 с соотношением инулин (2,50 г) – ФПИ-1 (189,19 мг)/ФПИ-2 (68,40 мг). В композициях № 3 и 6 с соотношением инулин (3,75 г) – ФПИ-1 (189,19 мг)/ФПИ-2 (68,40 мг) сорбция достигает порядка 25%.

В табл. 4 представлены данные о содержании инулина в композициях до и после ферментативной обработки композиций.

Согласно данным табл. 4, инулин не подвергается действию гидролитических ферментов на модели ЖКТ, его содержание в композициях составляет 91–97%.

На основании экспериментальных данных нами отобраны композиции № 2, 5 с инулином как наиболее перспективные для создания обогащенных пищевых продуктов.

**Заключение**

В работе были получены экспериментальные композиции различного состава (всего 6 видов), включающие ФПИ-1, ФПИ-2 и полисахарид инулин. Оценка сорбционных свойств полисахаридного компонента показала,

**Таблица 3.** Высвобождение экдистерона (20 E) после ферментативной обработки композиций с инулином

**Table 3.** Release of ecdysterone (20 E) after enzymatic treatment of compositions with inulin

Композиция, № Composition number	Содержание 20 E в композиции, мг/г The content of 20 E in the composition, mg/g	Содержание 20 E в композиции после ферментативной обработки, мг/г Content of 20 E in the composition after enzymatic treatment, mg/g	Высвобождение 20 E, % 20 E release, %
2	0,81	0,79±0,06	96,6
3	0,55	0,41±0,03	74,9
5	0,79	0,76±0,05	96,2
6	0,53	0,41±0,03	76,9

**Таблица 4.** Содержание инулина до и после ферментативной обработки композиций с инулином

**Table 4.** Inulin content before and after enzymatic treatment of compositions with inulin

Композиция, № Composition number	Содержание инулина в композиции, % Inulin content in the composition, %	Содержание инулина после ферментативной обработки, % Inulin content after enzymatic treatment, %
2	97,34	96,25±3,85
3	98,21	97,13±3,89
5	92,96	91,34±3,65
6	95,20	94,92±3,80

что наиболее эффективное комплексообразование по типу «полисахарид – минорное биологически активное вещество» характерно для 4 составов композиций.

Исследование влияния соотношения компонентов ФПИ/полисахарид (инулин) на высвобождение БАС из матрикса композиций в условиях ферментативного моделирования ЖКТ *in vitro* позволило определить, что в 2 из 4 композиций с инулином происходит практически полное высвобождение 20 E; для остальных композиций отмечено неполное высвобождение 20 E с сорбцией выше 25%.

Таким образом, разработаны составы 2 композиций с соотношением инулин (2,50 г) – ФПИ-1 из листьев шпината (189,19 мг с содержанием 20 E 11,10 мг/г)/ФПИ-2 на основе зерен киноа (68,40 мг с содержанием 20 E 30,70 мг/г), которые можно считать перспективными для включения в рецептуры обогащенных пищевых продуктов.

**Сведения об авторах**

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

Боков Дмитрий Олегович (Dmitry O. Bokov) – кандидат фармацевтических наук, доцент, научный сотрудник лаборатории химии пищевых продуктов

E-mail: bokovdo@ion.ru

https://orcid.org/0000-0003-2968-2466

*Богачук Мария Николаевна (Maria N. Bogachuk)* – кандидат фармацевтических наук, научный сотрудник лаборатории химии пищевых продуктов

E-mail: [bmariyan@mail.ru](mailto:bmariyan@mail.ru)

<https://orcid.org/0000-0002-5820-8336>

*Малинкин Алексей Дмитриевич (Alexey D. Malinkin)* – кандидат фармацевтических наук, старший научный сотрудник лаборатории химии пищевых продуктов

E-mail: [sindar7@mail.ru](mailto:sindar7@mail.ru)

<https://orcid.org/0000-0002-0370-4500>

*Назарова Виктория Александровна (Victoria A. Nazarova)* – лаборант-исследователь лаборатории химии пищевых продуктов

E-mail: [nazarovavika1@yandex.ru](mailto:nazarovavika1@yandex.ru)

<https://orcid.org/0000-0002-0906-1235>

*Бессонов Владимир Владимирович (Vladimir V. Bessonov)* – доктор биологических наук, заведующий лабораторией химии пищевых продуктов

E-mail: [bessonov@ion.ru](mailto:bessonov@ion.ru)

<https://orcid.org/0000-0002-3587-5347>

## Литература

1. Горшунова К.Д., Семенова П.А., Нечаев А.П., Бессонов В.В. Взаимодействие гидроколлоидов и водорастворимых витаминов при конструировании обогащенных пищевых продуктов // Пищевая промышленность. 2012. № 11. С. 46–49.
2. Мазо В.К., Сидорова Ю.С., Саркисян В.А., Киселева Т.Л., Кочеткова А.А. Перспективы использования растительных полифенолов в качестве функциональных пищевых ингредиентов // Вопросы питания. 2018. Т. 87, № 6. С. 57–66. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10067>
3. Sidorova Y.S., Shipelin V.A., Petrov N.A., Zorin S.N., Mazo V.K. Anxiolytic and antioxidant effect of phytoecdysteroids and polyphenols from *Chenopodium quinoa* on an in vivo restraint stress model // *Molecules*. 2022. Vol. 27, N 24. P. 9003. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27249003>
4. Зорин С.Н., Мазо В.К., Сидорова Ю.С., Петров Н.А., Малинкин А.Д., Перова И.Б. и др. Способ получения экстракта из зерен киноа, обогащенного фитоэктистероидами. Патент на изобретение 2764439 С1, 17.01.2022. Заявка № 2021109798 от 09.04.2021.
5. Zorin S.N., Sidorova Yu.S., Petrov N.A., Perova I.B., Malinkin A.D., Bokov D.O. et al. A new functional food ingredient enriched by phytoecdysteroids and polyphenols from quinoa grains (*Chenopodium quinoa* Willd.) // *Res. J. Pharm. Technol.* 2021. Vol. 14, N 8. P. 4321–4328. DOI: <https://doi.org/10.52711/0974-360X.2021.00750>
6. Боклов Д.О., Богачук М.Н., Малинкин А.Д., Назарова В.А., Бессонов В.В. Оценка взаимодействия полисахаридов и минорных биологически активных веществ в функциональных пищевых ингредиентах растительного происхождения // Вопросы питания. 2023. Т. 92, № 1. С. 108–115. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-1-108-115>
7. Wan X., Guo H., Liang Y., Zhou C., Liu Z., Li K., Wang L. The physiological functions and pharmaceutical applications of inulin: a review // *Carbohydr. Polym.* 2020. Vol. 246. Article ID 116589. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116589>
8. Qin Y.Q., Wang L.Y., Yang X.Y., Xu Y.J., Fan G., Fan Y.G. et al. Inulin: properties and health benefits // *Food Funct.* 2023. Vol. 14, N 7. P. 2948–2968. DOI: <https://doi.org/10.1039/d2fo01096h>

## References

1. Gorshunova K.D., Semenova P.A., Nechaev A.P., Bessonov V.V. Interaction of hydrocolloids and water-soluble vitamins in the construction of fortified foods. *Pishchevaya promyshlennost'* [Food Processing Industry]. 2012; (11): 46–9. (in Russian)
2. Mazo V.K., Sidorova Yu.S., Sarkisyan V.A., Kiseleva T.L., Kochetkova A.A. The prospective of using plant polyphenols as functional food ingredients. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2018; 87 (6): 57–66. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10067> (in Russian)
3. Sidorova Y.S., Shipelin V.A., Petrov N.A., Zorin S.N., Mazo V.K. Anxiolytic and antioxidant effect of phytoecdysteroids and polyphenols from *Chenopodium quinoa* on an in vivo restraint stress model. *Molecules*. 2022; 27 (24): 9003. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27249003>
4. Zorin S.N., Mazo V.K., Sidorova Yu.S., Petrov N.A., Malinkin A.D., Perova I.B., Bessonov V.V. Method for obtaining an extract from quinoa grains, enriched with phytoecdysteroids. Patent for invention 2764439 C1, 17.01.2022. Application No. 2021109798 dated 04.09.2021. (in Russian)
5. Zorin S.N., Sidorova Yu.S., Petrov N.A., Perova I.B., Malinkin A.D., Bokov D.O., et al. A new functional food ingredient enriched by phytoecdysteroids and polyphenols from quinoa grains (*Chenopodium quinoa* Willd.). *Res J Pharm Technol.* 2021; 14 (8): 4321–8. DOI: <https://doi.org/10.52711/0974-360X.2021.00750>
6. Bokov D.O., Bogachuk M.N., Malinkin A.D., Nazarova V.A., Bessonov V.V. Interaction assessment of polysaccharides and minor bioactive compounds in functional food ingredients of plant origin. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2023; 92 (1): 108–15. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-1-108-115> (in Russian)
7. Wan X., Guo H., Liang Y., Zhou C., Liu Z., Li K., Wang L. The physiological functions and pharmaceutical applications of inulin: a review. *Carbohydr Polym.* 2020; 246: 116589. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116589>
8. Qin Y.Q., Wang L.Y., Yang X.Y., Xu Y.J., Fan G., Fan Y.G., et al. Inulin: properties and health benefits. *Food Funct.* 2023; 14 (7): 2948–68. DOI: <https://doi.org/10.1039/d2fo01096h>

# Резолюция XVIII Всероссийского конгресса с международным участием «Нутрициология и диетология для здоровьесбережения населения России», посвященного 300-летию Российской академии наук

**13**–14 ноября 2023 г. состоялся XVIII Всероссийский конгресс с международным участием «Нутрициология и диетология для здоровьесбережения населения России», посвященный 300-летию Российской академии наук.

За три столетия существования Российской академии наук ученые и изобретатели заложили основу прогрессивного развития России, укрепили ее статус великой державы и, вне сомнений, повлияли на ход мировой истории. Экономические и социальные преобразования в стране всегда были напрямую связаны с передовыми научными разработками и решениями. На современном этапе важнейшая роль российской науки – формировать мировые тренды в исследованиях, открытиях и прорывными технологиями обеспечивать суверенитет и экономический рост государства. Во исполнение Указа Президента РФ 6 мая 2018 г. № 197 от «О праздновании 300-летия Российской академии наук» и в преддверии 300-летия Российской академии наук ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», как и все научное сообщество России, активно участвует в подготовке и праздновании этой памятной даты.

ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (в прошлом – Институт питания) – один из старейших научно-исследовательских центров страны, который в следующем году отмечает свое 80-летие в составе Российской академии наук: после образования в 1944 г. Академии медицинских наук СССР Институт вошел в ее систему по Отделению гигиены, микробиологии и эпидемиологии. Многолетняя история Института связана со становлением и развитием наук о питании – нутрициологии, физиологии и биохимии питания, диетологии, гигиены питания. У истоков этого направления стояли великие русские ученые И.П. Павлов, И.И. Мечников, И.М. Сеченов. Развивая нутрициологию на современном этапе, отдаем должное ведущим российским и советским ученым – членам Академии наук, которые формировали ее на протяжении предшествующих лет – М.Н. Шатерникову, Б.И. Збарскому, С.Е. Северину, О.П. Молчановой, А.А. Покровскому, М.Н. Волгареву. Тесная связь Института с Академией всегда обеспечивала возможности координации работы с учеными разных специальностей. Сегодня система организации научной деятельности Российской академии наук обеспечивает возможность

интеграции медицинских, биологических и сельскохозяйственных наук, что способствует развитию наукоемких отраслей отечественной пищевой промышленности и агропромышленного комплекса, внедрению принципиально новых технологий и выпуску пищевой продукции, конкурентоспособной на внутреннем и внешнем рынках.

Именно поэтому XVIII Всероссийский конгресс с международным участием «Нутрициология и диетология для здоровьесбережения населения России» стал масштабным мультидисциплинарным научно-практическим и образовательным форумом, в рамках которого были представлены результаты фундаментальных исследований в нутрициологии и диетологии, новейшие достижения в области оптимизации питания населения России, профилактики и лечения алиментарно-зависимых заболеваний, создания новых специализированных пищевых продуктов, качества и безопасности пищи, продвижения идей здорового питания и здорового образа жизни.

Организаторы Конгресса: Министерство науки и высшего образования Российской Федерации, Российская академия наук, Министерство здравоохранения Российской Федерации, Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Федеральное медико-биологическое агентство, Российский научный фонд, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Общероссийская общественная организация «Российская организация диетологов, нутрициологов и специалистов пищевой индустрии» (РОСДНП). Конгресс проводился при поддержке Комитета по аграрно-продовольственной политике и природопользованию Совета Федерации Федерального Собрания Российской Федерации, Комитета по науке и высшему образованию Государственной Думы Федерального Собрания Российской Федерации, Комитета по охране здоровья Государственной Думы Федерального Собрания Российской Федерации.

В работе Конгресса приняли участие 3207 человек, при этом в очном формате – 2418 человек из 13 зарубежных стран (Республика Беларусь, Республика Казахстан, Кыргызская Республика, Республика Таджикистан,

Туркменистан, Республика Узбекистан, Монголия, Республика Сербия и др.), представители федеральных органов исполнительной власти, академической и вузовской науки, главные внештатные специалисты-диетологи федеральных округов и субъектов РФ, врачи различных специальностей, работники центров медицинской профилактики, центров здоровья, специалисты пищевой промышленности.

На Конгрессе с приветственным словом выступили: заместитель Председателя Совета Федерации Федерального Собрания Российской Федерации И.Ю. Святенко, заместитель Председателя Государственной Думы Федерального Собрания Российской Федерации И.А. Яровая, руководитель Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главный государственный санитарный врач Российской Федерации А.Ю. Попова, помощник полномочного представителя Президента Российской Федерации в Центральном федеральном округе А.А. Шаклунов, заместитель министра науки и высшего образования Российской Федерации Д.С. Секиринский, заместитель министра здравоохранения Российской Федерации А.Н. Плутницкий, член президиума Российской академии наук, декан биологического факультета МГУ им М.В. Ломоносова, академик РАН М.П. Кирпичников, президент Российской академии образования О.Ю. Васильева, председатель Комитета по труду, социальной политике и делам ветеранов Государственной Думы Федерального Собрания Российской Федерации Я.Е. Нилов, заместитель председателя Комитета по охране здоровья Государственной Думы Федерального Собрания Российской Федерации Т.В. Соломатина, член Комитета Совета Федерации по социальной политике Федерального Собрания Российской Федерации Ю.В. Лазуткина, помощник руководителя Федеральной службы по контролю за алкогольным и табачным рынками Д.Г. Бурцев, председатель Всероссийского общественного движения «Матери России» В.А. Петренко, представитель Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в России М. Вуйнович, директор московского офиса Продовольственной и сельскохозяйственной организации Объединенных Наций (ФАО) О.Ю. Кобяков и другие официальные лица.

Также в адрес участников Конгресса поступили приветствия от руководителя Федерального медико-биологического агентства В.И. Скворцовой, министра просвещения Российской Федерации С.С. Кравцова, первого заместителя Председателя Комитета Совета Федерации по Регламенту и организации парламентской деятельности Федерального Собрания Российской Федерации В.В. Наговицына, заместителя директора Службы внешней разведки Российской Федерации С.А. Герасимова, постоянного представителя Республики Дагестан при Президенте Российской Федерации В.В. Толстоюка, заместителя губернатора Краснодарского края А.Н. Коробки, заместителя министра здравоохранения Московской области М.А. Максимова, директора Федерального государственного бюджетного учреждения

науки Государственного научного центра Российской Федерации – Института медико-биологических проблем РАН академика РАН О.И. Орлова и руководителя научного направления академика РАН В.М. Баранова и др.

Питание и образ жизни – важнейшие факторы, обеспечивающие здоровье человека, определяющие качество и продолжительность его жизни. Современный этап развития общества характеризуется не только большими достижениями в области науки и технологий, но и возникновением и нарастанием ряда экологических проблем, нервно-эмоциональных нагрузок, изменением ритма жизни. Питание в этой системе служит важнейшим рычагом, обеспечивающим здоровье, работоспособность и творческий потенциал нации. Неправильное питание является основной причиной развития ожирения, сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых и ряда онкологических заболеваний, которые входят по числу лидирующих в перечень причин смертности и инвалидизации населения. Наряду с этим, у здоровых людей неправильное питание, формируя дисбиотические сдвиги в кишечной микробиоте, способствует широкомасштабной дезадаптации, в свою очередь усугубляющей развитие и течение алиментарно-зависимых заболеваний и повышение восприимчивости к инфекциям. Ввиду этого ускорение внедрения в практику здравоохранения инновационных здоровьесберегающих технологий, включая раннюю диагностику неинфекционных заболеваний алиментарной природы, их направленную профилактику и лечение, обеспечение качества и безопасности пищевой продукции, производство и использование современных специализированных продуктов диетического лечебного и диетического профилактического питания и реализация образовательных программ в области здорового питания являются приоритетными задачами, решаемыми российским здравоохранением.

С целью уточнения научно обоснованных норм физиологической потребности в основных пищевых веществах и энергии с учетом меняющихся условий жизни современного человека были разработаны и введены в действие обновленные «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» (МР 2.3.1.0253-21). В 2021 г. создан консорциум «Здоровьесбережение, питание, демография», действующий под руководством Президиума РАН и при поддержке Минобрнауки России, который представляет собой комплексный научно-технический проект полного инновационного цикла: от фундаментальных и поисковых исследований в области создания обогащенной специализированной пищевой продукции, продуктов здорового питания для всех групп населения Российской Федерации до широкомасштабного производства и насыщения ими потребительского рынка с целью оптимизации питания населения и снижения уровня алиментарно-зависимых заболеваний.

Основные вопросы, рассмотренные на Конгрессе: оптимизация питания различных групп населения

России; фундаментальные исследования в области нутрициологии, нутригеномики и нутриметаболизма; достижения антропонутириологии как интегративного подхода к оптимизации питания населения; влияние питания на развитие микробиома кишечника у детей и взрослых; эпидемиология и структура фактического питания взрослого и детского населения России; лечебное питание в медицинских учреждениях: проблемы и их решения, инновации в оптимизации рационов; современные технологии профилактики и лечения социально значимых алиментарно-зависимых заболеваний; проблемы питания детей и подростков, вопросы организации школьного питания; инновационные пищевые продукты диетического лечебного и диетического профилактического питания, специализированная продукция для лиц, находящихся в экстремальных условиях; вопросы алиментарной поддержки населения и контингента в зоне СВО и при оказании медицинской помощи раненым военнослужащим; качество и безопасность пищевой продукции, совершенствование нормативно-методической базы контроля; новые и альтернативные источники пищи: оценка безопасности, отечественный и мировой опыт; актуальные вопросы регулирования в сфере обеспечения безопасности пищевой продукции в ЕАЭС; национальные приоритеты здорового питания; современные агро- и биотехнологии для будущего пищевой индустрии; образовательные программы в области здорового питания.

В рамках работы Конгресса проведены 2 пленарных и 10 секционных заседаний, 25 симпозиумов с участием ведущих российских и зарубежных экспертов по вопросам питания из Российской академии наук, профильных министерств, общественных организаций и отраслевых союзов, сферы биотехнологий и пищевой индустрии. Проведены 2 школы: диетологов и педиатров, а также совместный симпозиум «Online RUSSIA PREVENT 2023: ЭНДОКРИНОЛОГИЯ» при участии ФГНУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, интерактивная сессия ФГАНУ НИИХП и РОСДНП. Проведено заседание РОСДНП, на котором был заслушан отчет о деятельности организации и сформирован план мероприятий на ближайшие годы.

На пленарных заседаниях Конгресса с докладами выступили руководитель Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека А.Ю. Попова, вице-президент Российской академии наук академик РАН Н.К. Долгушкин, академики РАН О.М. Драпкина, Н.В. Зайцева, М.П. Кирпичников, Ю.В. Лобзин, Д.Б. Никитюк, В.Н. Хлыстун и др. Базовый установочный доклад академика РАН В.А. Тутельяна был посвящен прорывным направлениям и инновационным технологиям в нутрициологии и диетологии.

Большое внимание участников конгресса привлекли следующие симпозиумы и секции: «Фундаментальная нутрициология: инновационные геномные и постгеномные технологии», «Питание детского и взрослого населения России: фактическое потребление и пищевой статус», «Антропонутириология: интегративный подход

к оптимизации питания населения», «Питание населения в Арктической зоне России: фундаментальные и прикладные аспекты», «Пищевая индустрия – участникам СВО», «Роль питания в лечении и профилактике неинфекционных заболеваний», «Современные аспекты нутритивной поддержки в клинической медицине и реабилитации», «Новые и альтернативные источники пищи: отечественный и мировой опыт», «Кишечный микробиом, как неотъемлемый компонент современной концепции здоровья», «Качество и безопасность пищевой продукции – достижения и новые задачи», «Актуальные вопросы регулирования в сфере обеспечения безопасности пищевой продукции в ЕАЭС», «Пищевые агро- и биотехнологии: настоящее и будущее», «Инновации в сельском хозяйстве как база продовольственной безопасности и здоровьесбережения населения России», «Образовательный кластер в здоровьесбережении населения Российской Федерации».

Проведен совместный симпозиум Российской академии наук и Российского научного фонда, посвященный обсуждению результатов фундаментальных и поисковых исследований, выполняемых грантополучателями в области стратегии и управления качеством и безопасностью пищевой продукции. Доклады посвящены теоретическим и практическим основам создания инновационных пищевых ингредиентов и продуктов, включая ингредиенты таргетного терапевтического действия с контролируемым биоусвоением веществ, ингредиенты адаптогенного действия, оценке безопасности и эффективности новых видов функциональных и специализированных пищевых продуктов, предназначенных для модификации пищевых рационов с целью здоровьесбережения потребителей.

На площадке форума состоялось подписание договора между ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» и Луганским государственным медицинским университетом им. Святителя Луки о сотрудничестве по следующим направлениям:

- проведение совместных научных исследований;
- публикация, продвижение и внедрение результатов совместных исследований;
- организация совместных научных конференций, симпозиумов и научно-практических семинаров;
- совместная разработка и реализация программ повышения квалификации и переподготовки для специалистов в области гигиены питания, диетологии, гастроэнтерологии и эндокринологии;
- научно-практическое сотрудничество в оказании специализированной (в том числе высокотехнологичной) медицинской помощи по профилям: «Диетология», «Эндокринология», «Педиатрия и гастроэнтерология».

Традиционно активное участие в работе Конгресса приняли молодые ученые. На конкурс научных работ поступила 71 работа от 97 авторов из Москвы, Санкт-Петербурга, Минска, Астрахани, Брянска, Иркутска, Казани, Калининграда, Мичуринска, Омска, Перми, Ростова-на-Дону, Ставрополя. В числе постерных докладов,

представленных на конкурс, дипломами отмечены работы, посвященные оценке фактического питания различных групп детского и взрослого населения, оценке риска для здоровья населения загрязнителей пищевых продуктов различной природы, анализу корреляционных связей между характеристиками рационов питания, составом и некоторыми функциями микробиоты кишечника. Также награждены молодые ученые, представившие результаты разработки систем ранней диагностики и лечения некоторых алиментарно-зависимых заболеваний, данные об оценке эффективности новых специализированных пищевых продуктов и внедрении современных биотехнологий в производство пищевых ингредиентов.

В преддверии Конгресса был организован и успешно прошел конкурс детских рисунков «Весело и интересно – о том, что вкусно и полезно!», пропагандирующий оптимальное питание. В конкурсе приняли участие школьники Москвы и нескольких регионов России.

Проведено заседание профильной комиссии по специальности «Диетология» Министерства здравоохранения Российской Федерации «Диетическое лечебное питание как обязательный компонент лечения в клинических рекомендациях Минздрава России», в котором приняли участие представители ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Национальной ассоциации клинического питания, Минздрава России. В заседании приняли участие более 60 главных внештатных специалистов-диетологов федеральных округов и субъектов РФ, в том числе в очном формате – 39 главных внештатных специалистов-диетологов. Состоялось обсуждение актуальных вопросов, связанных с организацией диетического лечебного питания в условиях стационарного и амбулаторного лечения пациентов различного профиля, современных подходов к организации питания детей и взрослых в медицинских организациях, применения различных видов диет, особенностей деятельности врача-диетолога, необходимости включения раздела по лечебному питанию, которое является неотъемлемым компонентом лечебного процесса, в клинические рекомендации и стандарты оказания медицинской помощи по нозологиям.

Значительный интерес вызвал вопрос о принятии профессионального стандарта «Консультант по рациональному и здоровому питанию (нутрициолог)», подразумевающего наличие у специалиста базового медицинского образования.

Решением координационного Совета по развитию непрерывного медицинского образования Минздрава России Конгрессу присвоено 10 кредитных образовательных единиц по специальностям «аллергология», «анестезиология-реаниматология», «гастроэнтерология», «гериатрия», «гигиена питания», «диетология», «кардиология», «клиническая лабораторная диагностика», «медицинская профилактика», «медицинская микробиология», «общая врачебная практика (семейная медицина)», «педиатрия», «терапия», «эндокринология», всего выдано около 1000 свидетельств.

Высоким спросом среди участников Конгресса пользовался стенд консультативно-диагностического центра «Здоровое и спортивное питание» ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». Всего за 2 дня выездным кабинетом здорового питания была оказана консультативная помощь 230 человек, проведено 200 исследований методом биоимпедансометрии, 100 исследований плотности костной ткани посредством ультразвуковой денситометрии, 30 пациентов получили оценку фактического питания с разработкой персонализированных рационов с учетом особенностей здоровья и пищевого статуса.

Работа Конгресса широко освещалась средствами массовой информации. Анонсы мероприятия были опубликованы в печатных и электронных профильных средствах массовой информации, освещающих вопросы медицины и пищевой индустрии. На площадке Конгресса работала выездная редакция «Российской газеты», журналисты федеральных газет и журналов, центральных телеканалов.

С успехом прошла выставка производителей специализированной пищевой продукции и биологически активных добавок к пище. Ведущие отечественные производители представили новые технологии и образцы инновационной пищевой продукции.

#### **Участники Конгресса отметили:**

XVIII Всероссийский конгресс с международным участием «Нутрициология и диетология для здоровьесбережения населения России», посвященный 300-летию Российской академии наук, рассмотрел широкий ряд фундаментальных и прикладных вопросов, направленных на реализацию государственной политики Российской Федерации в области оптимизации питания населения. Межотраслевой характер мероприятия и высокая актуальность затрагиваемых проблем вызвали большой интерес у медицинских специалистов: диетологов, кардиологов, гастроэнтерологов, педиатров, эндокринологов, врачей спортивной медицины, а также экспертов в области разработки и производства специализированного и лечебного питания, производителей пищевой продукции массового потребления, организаторов здравоохранения, представителей органов законодательной и исполнительной власти. Отмечена важная роль нового образовательного кластера «Здоровое питание», деятельность которого направлена на пропаганду идей здорового образа жизни и здорового питания, профилактику неинфекционных алиментарно-зависимых заболеваний как основного пути повышения качества и увеличения продолжительности жизни населения Российской Федерации.

#### **Решения Конгресса:**

1. Конгресс считает важным и своевременным организовать межведомственное взаимодействие с участием Минобрнауки России, Минздрава России, Минпросвещения России, Роспотребнадзора, ФМБА России совместно с ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», иными исследовательскими центрами и научными институтами для выполнения следующих задач:

- проведение экспертизы существующих методических рекомендаций по формированию школьного меню с учетом требований законодательства Российской Федерации о качестве и безопасности пищевых продуктов и СанПиН 2.3/2.4.3590-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к организации общественного питания населения»;
  - разработка единого методического документа для общеобразовательных организаций с рекомендуемым рационом питания и стандартизированными вариантами меню;
  - включение в рацион питания школьников качественной и безопасной отечественной рыбной продукции, в том числе биологически активных добавок к пище – источников  $\omega$ -3 жирных кислот.
2. Признано необходимым уделить особое внимание вопросам обеспечения биологической безопасности, в том числе выработке алгоритмов выявления рисков и угроз биологической безопасности и форм возможного иностранного негативного воздействия на население через фармацевтику и пищевые продукты.
3. Предложено поддержать профессиональный стандарт «Консультант по рациональному и здоровому питанию (нутрициолог)» как важную часть государственной системы охраны здоровья граждан Российской Федерации в части формирования здорового образа жизни, внедрения принципов рационального и здорового питания и профилактики заболеваний.
4. Основными задачами научного обеспечения государственной политики в области оптимизации питания для здоровьесбережения населения Российской Федерации являются:
- выполнение фундаментальных, поисковых и прикладных научных исследований по приоритетным направлениям медицины, нутрициологии и диетологии, направленных на расшифровку метаболизма и механизма действия пищевых и биологически активных веществ пищи в организме человека, включая исследования их взаимодействия с микробиомом кишечника, с использованием инновационных геномных и постгеномных технологий;
  - проведение широкомасштабного мониторинга фактического питания детского и взрослого населения страны, разработка системы диагностики нарушений пищевого статуса и дифференцированных рекомендаций по оптимизации питания населения с использованием региональных биоресурсов;
  - разработка и реализация антропонурициологического подхода к оценке физического состояния, адаптационного потенциала и работоспособности различных возрастных и профессиональных групп населения России;
  - разработка системы диагностики, реабилитации и диетотерапии наиболее распространенных алиментарно-зависимых заболеваний: ожирения, пищевой аллергии, болезней органов кровообращения, пищеварения, эндокринной системы;
  - разработка и внедрение инновационных диетологических технологий с разработкой и внедрением инновационных диетологических технологий с включением в рационы лечебного питания специализированных продуктов – смесей эссенциальных нутриентов многокомпонентных сухих (пищевых волокон, фенольных соединений, L-карнитина, коэнзима Q<sub>10</sub>), витаминно-минеральных комплексов, смесей белковых композитных сухих;
  - разработка и внедрение технологий новых специализированных продуктов детского, диетического лечебного и диетического профилактического питания отечественного производства;
  - создание технологий получения жизненно важных пищевых ингредиентов (витаминно-минеральных комплексов, аминокислот, биологически активных веществ, пищевых волокон, пробиотических микроорганизмов) для обеспечения отечественного производства специализированной пищевой продукции и ликвидации дефицита макро- и микронутриентов в питании населения России;
  - разработка инновационных технологий получения пищевой продукции из нетрадиционного сырья растительного, микробного и животного происхождения и формирование системы оценки ее безопасности и контроля;
  - совершенствование нормативно-методической базы контроля безопасности, пищевой ценности и качества пищевой продукции; экспертная оценка новых специализированных пищевых продуктов, технологий, пищевых добавок, минорных биологически активных компонентов, новых источников пищевых веществ, включая ГМО и наноматериалы;
  - трансляция результатов фундаментальных, поисковых и прикладных научных исследований в области медицины, нутрициологии и пищевой технологии и биотехнологии в практическое здравоохранение, агропромышленный комплекс и образовательную деятельность;
  - просветительная работа среди различных категорий населения по вопросам здорового питания, пищевым технологиям и биотехнологиям, безопасности пищевых продуктов и диетологии.
5. Провести следующий Конгресс, посвященный наиболее актуальным фундаментальным и прикладным проблемам в области нутрициологии, диетологии и здоровьесбережения населения России, в IV квартале 2025 г.
- Резолюция принята единогласно на Конгрессе 14 ноября 2023 г.**



## Лидия Васильевна Кравченко (к 80-летию со дня рождения)

8 ноября 2023 г. отметила юбилей Лидия Васильевна Кравченко – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории энзимологии питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии».

После окончания ИИ МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова в 1967 г. Л.В. Кравченко поступила в аспирантуру на кафедру биохимии. Весь дальнейший жизненный и профессиональный путь Лидии Васильевны связан с Институтом питания (в настоящее время – ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»), куда она была направлена для выполнения диссертационной работы под руководством академика АМН СССР А.А. Покровского в лабораторию энзимологии питания. После успешной защиты диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «биохимия» с 1970 г. Л.В. Кравченко работает в Институте питания, пройдя путь от младшего до ведущего научного сотрудника.

Л.В. Кравченко проводила пионерские для того времени исследования молекулярных механизмов токсического действия метаболитов плесневых грибов – микотоксинов. Из зараженного грибами-продуцентами зерна были выделены микотоксины для проведения экспериментальных исследований на животных, результаты которых были использованы для обоснования предельно допустимых концентраций приоритетных микотоксинов в пищевых продуктах. На основании накопленного материала были подготовлены монографии по проблематике микотоксинов: «Афлатоксины» (А.А. Покровский, Л.В. Кравченко, В.А. Тутельян, 1977 г.), «Афлатоксины и их биологическая активность» (Л.В. Кравченко, 1984 г.) и «Микотоксины (медицинские и биологические аспекты)» (В.А. Тутельян, Л.В. Кравченко, 1985 г.).

Важнейшим направлением научной деятельности Л.В. Кравченко стало изучение молекулярных механизмов действия природных биологически активных веществ (БАВ) растительного происхождения. Ее работы послужили научной основой для целого ряда нормативных документов, в том числе Федерального закона от 02.01.2000 № 29-ФЗ «О качестве и безопасности пищевых продуктов». Под руководством и с непосредственным участием Л.В. Кравченко были проведены фундаментальные и прикладные исследования, направленные на изучение роли минорных компонентов пищи в поддержании здоровья человека и профилактике алиментарно-зависимых заболеваний, в том числе ожирения. Полученные результаты позволили подойти к определению адекватных уровней потребления минорных БАВ пищи, которые нашли свое отражение в основополагающем документе «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» (МР 2.3.1.0253-21).

Большое место в работе Л.В. Кравченко занимало международное сотрудничество с Болгарией и Чехословакией. Совместно с кафедрой биохимии Братиславского университета в Чехословакии было изучено функциональное состояние лизосомального и пероксисомального аппарата клетки при воздействии жирового компонента рациона и БАВ пищи. В настоящее время определение активности лизосомальных ферментов и проницаемости мембран лизосом стало классическим и обязательным исследованием при экспериментальной оценке эффективности и безопасности БАВ пищи.

За многолетний и плодотворный труд Л.В. Кравченко награждена знаком «Отличник здравоохранения»,

медалями «В память 850-летия Москвы» и «Ветеран труда», медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени, получила звание «Почетный работник науки и высоких технологий Российской Федерации».

Отдельно необходимо выделить наставническую деятельность Л.В. Кравченко. Будучи примером для своих коллег, она охотно делится богатым теоретическим и практическим опытом с аспирантами и молодыми специалистами.

Лидию Васильевну отличают высочайшая ответственность, исключительная добросовестность, обязатель-

ность и принципиальность. Ее высокий профессионализм, человеческая порядочность, готовность прийти на помощь в трудной ситуации заслужили у коллег искреннюю любовь и глубокое уважение.

*Коллектив ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» и редколлегия журнала «Вопросы питания» сердечно поздравляют Лидию Васильевну Кравченко со славным юбилеем, желают ей крепкого здоровья и дальнейших творческих успехов на благо медицинской науки и здравоохранения!*

# УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ «ВОПРОСЫ ПИТАНИЯ» ЗА 2023 Г.

## № 1

### ФИЗИОЛОГИЯ И БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ

**Трушина Э.Н., Мустафина О.К., Аксенов И.В., Красуцкий А.Г., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А.**

Биологически активные вещества – антоцианины как фактор алиментарного восстановления адаптационного потенциала организма после интенсивной физической нагрузки в эксперименте: оценка иммунологических и гематологических показателей адаптации

**Марков П.А., Падерин Н.М., Челпанова Т.И., Ефимцева Э.А., Никитина И.Р., Попов С.В.**

Гастропротекторное и антидепрессантное действие пектина сливы (*Prunus domestica* L.) при водно-иммерсионном стрессе у лабораторных мышей

### ГИГИЕНА ПИТАНИЯ

**Зайцева Н.В., Хотимченко С.А., Шур П.З., Суворов Д.В., Зеленкин С.Е., Бессонов В.В.**

Методические подходы к интегральной оценке и категорированию потенциально опасных химических веществ, непреднамеренно присутствующих в пищевых продуктах

**Садыкова Э.О., Тышко Н.В., Никитин Н.С., Требух М.Д., Шестакова С.И.**

Методы контроля за пищевой продукцией нового вида, полученной из насекомых: протокол ПЦР-анализа для выявления и идентификации насекомых *Hermetia Illucens* на основе зонда и праймерной системы HEI-COI

**Зайцева Н.В., Уланова Т.С., Гилева К.О., Вейхман Г.А., Стенно Е.В., Недошитова А.В., Волкова М.В.**

Определение содержания токсичных элементов в мукомольно-крупяных изделиях методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой

**Добродеева Л.К., Штаборов В.А.**

Риски формирования нарушения толерантности к пищевым антигенам

**Горбатова М.А., Починкова П.А., Гржибовский А.М.**

Распространенность алиментарных факторов риска и их связь с воспалительными заболеваниями пародонта у 12-летних детей Архангельской области

**Елиашевич С.О., Худяков М.Б., Сенько О.В., Кузнецова А.В., Ким О.Т., Нуньес Араухо Д.Д., Драпкина О.М.**

Особенности питания и распределения жировой ткани у лиц группы низкого сердечно-сосудистого риска в зависимости от наличия абдоминального ожирения

**Самгина Т.А.**

Влияние средовых факторов и полиморфных локусов rs6580502 гена *SPINK1*, rs10273639 гена *PRSS1*, rs213950 гена *CFTR* на риск развития острого алкогольно-алиментарного панкреатита

### МИКРОНУТРИЕНТЫ В ПИТАНИИ

**Бобрышева Т.Н., Анисимов Г.С., Золоторева М.С., Бобрышев Д.В., Будкевич Р.О., Москалев А.А.**

Полифенолы как перспективные биологически активные соединения

**Боков Д.О., Богачук М.Н., Малинкин А.Д., Назарова В.А., Бессонов В.В.**

Оценка взаимодействия полисахаридов и минорных биологически активных веществ в функциональных пищевых ингредиентах растительного происхождения

### ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

**Костылева Е.В., Середа А.С., Великорецкая И.А., Курбатова Е.И., Цурикова Н.В.**

Использование протеолитических ферментов для получения белковых гидролизатов пищевого назначения из вторичного сырья

### ЮБИЛЕЙ

**Батурин Александр Константинович**

(к 75-летию со дня рождения)

**Воробьев Анатолий Андреевич**

(05.02.1923–23.03.2006)

(к 100-летию со дня рождения)

## № 2

### ОБЗОРЫ

**Воронцова А.В., Погожева А.В.**

Биологически активные вещества в питании женщин в перименопаузе в рамках концепции 4П-медицины

### ФИЗИОЛОГИЯ И БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ

**Ким Н.В., Зотов В.А., Алексеев В.А., Шевелева С.А.**

Изучение содержания короткоцепочечных жирных кислот в кишечнике у людей с нарушениями липидного обмена

### ГИГИЕНА ПИТАНИЯ

**Чалый З.А., Киселева М.Г., Седова И.Б., Тутельян В.А.**

Микотоксины в специях, потребляемых в России

### МИКРОНУТРИЕНТЫ В ПИТАНИИ

**Вильмс Е.А., Турчанинов Д.В., Антонова И.В., Козубенко О.В.**

Оценка роли пищевых и генетических детерминант в формировании риска заболеваний, связанных с нарушением фолатного цикла, у населения Омской области

**Табакаев А.В., Табакаева О.В., Щелканов М.Ю.**

Функциональный пищевой ингредиент – комплекс хрома с ферментализованным белком двустворчатого моллюска *Macra chinensis* для профилактики гиперлипидемии и ожирения

### ЛЕЧЕБНОЕ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ПИТАНИЕ

**Козлов А.И., Вершубская Г.Г., Горин И.О., Пылев В.Ю., Балановская Е.В.**

Распространенность генетических детерминант трегалазной энзимопатии в популяциях Сибири и Дальнего Востока России

**Штина И.Е., Ивашова Ю.А., Мамыкина Н.И., Устинова О.Ю.**

Состояние гепатобилиарной системы по данным ультразвукового исследования у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением

**Ильницкий А.Н., Рыжкова Е.И., Вейс Е.Э.**

Концепты современных геронтологии и гериатрии и роль питания в их достижении

**Дроздов В.Н., Ших Е.В., Астаповский А.А., Павлова Л.И., Тормышов И.А., Пономаренко Т.М.**

Влияние 6-месячного приема S-метилметионина на качество жизни и симптомы диспепсии у пациентов с хроническим гастритом

**СПОРТИВНОЕ ПИТАНИЕ****Лапаева А.Г., Табаков Р.С., Табаков С.Е., Мирошников А.Б., Смоленский А.В.**

Влияние биологически активных добавок и белка молочной сыворотки на мышечную массу и силу оперированной конечности после реконструкции передней крестообразной связки: систематический обзор

**ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ****Кузьмин С.В., Русаков В.Н., Синицына О.О., Майзель С.Г., Алешкин В.А.**

Молозиво коров: компонентный состав, биологические свойства и практика применения

**Кайшев В.Г., Олейник С.А., Сычева О.В.**

Исследование возможности получения сливочного масла с повышенным содержанием ненасыщенных жирных кислот

**Агеева Н.М., Ширшова А.А., Храпов А.А., Тихонова А.Н., Ульяновская Е.В., Чернуцкая Е.А.**

Содержание витаминов в яблочных соках и приготовленных из них сидрах

**ЮБИЛЕЙ****Хотимченко Сергей Анатольевич**

(к 70-летию со дня рождения)

**Шарафетдинов Хайдер Хамзрович**

(к 65-летию со дня рождения)

**№ 3****ПЕРЕДОВАЯ****Тутельян В.А., Никитюк Д.Б.**

Международные и российские механизмы интеграции инноваций и опыта для оптимизации питания населения

**ОБЗОРЫ****Шарафетдинов Х.Х., Алексеева Р.И., Плотникова О.А., Пилипенко В.В., Сорокина Е.Ю.**

Особенности метаболизма полиненасыщенных жирных кислот при сахарном диабете 2 типа

**Самойлов А.С., Жолинский А.В., Рылова Н.В., Большаков И.В.**

Алиментарные факторы здоровья костной ткани у спортсменов

**ГИГИЕНА ПИТАНИЯ****Садыкова Э.О., Требух М.Д., Никитин Н.С., Шестакова С.И., Шумакова А.А., Макаренко М.А., Тышко Н.В.**Альтернативные источники пищевого белка: концентрат из бактерий *Methylococcus capsulatus*, характеристика состава и биологическая ценность**Подчиненова Д.В., Тарабрина А.А., Огородова Л.М., Самойлова Ю.Г., Матвеева М.В., Олейник О.А.**

Характеристики пищевых привычек и композиционного состава тела у детей младшего школьного возраста

**Сагитова Г.Р., Антонова А.А., Давыдова О.В., Фараджова Д.М., Мамед-заде Г.Т.**

Питание беременных. Сравнительный анализ по данным опроса жительниц Российской Федерации и Азербайджанской Республики (на примере г. Астрахани и г. Баку)

**Пилипенко В.И., Исаков В.А., Шараев М.Г., Артемов А.В.**

Анализ пищевого разнообразия на основе предпочтений покупателей крупной торговой сети

**Гальченко А.В., Сидорова Е.И., Гаппарова К.М., Шерстнева А.А., Ревякина В.А.**

Показатели минеральной плотности костной ткани у вегетарианцев и веганов

**ЛЕЧЕБНОЕ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ПИТАНИЕ****Воробьева О.А., Ших Е.В., Дроздов В.Н., Ших Н.В.**Результаты применения комбинированного пробиотика (*Lactobacillus rhamnosus* GG и *Bifidobacterium animalis* spp. *lactis* BB-12) у детей с гастроинтестинальными и кожными проявлениями пищевой аллергии**Кошечкина А.С., Тумольская Е.В., Перова И.Б.**

Биологически активные добавки к пище как источники антоцианов

**ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ****Васильева В.Т., Слепцова Т.В., Лебедева У.М., Абрамов А.Ф., Баппагай Э.В.**

Содержание цинка и селена в местных пищевых продуктах Якутии

**ИНФОРМАЦИЯ****№ 4****ОБЗОРЫ****Леонов Г.Е., Вараева Ю.Р., Ливанцова Е.Н., Стародубова А.В.**

Особенности микробиома ротовой полости при различных соматических заболеваниях

**Ших Е.В., Махова А.А., Дорогун О.Б., Елизарова Е.В.**

Роль фитатов в питании человека

**ГИГИЕНА ПИТАНИЯ****Суплотова Л.А., Герасимов Г.А., Трошина Е.А., Макарова О.Б., Денисов П.М., Зайдулина А.С., Шаруха Г.В.**

Оценка потребления йода с йодированной солью в организованном питании детей дошкольного и школьного возраста в Тюменской области

**Суворов Д.В., Зайцева Н.В., Шур П.З., Зеленкин С.Е., Нго Н.Т.Х., Тхан Т.Т.**

Оценка риска для здоровья, связанного с содержанием приоритетных потенциально опасных компонентов, выявленных в мясных и мясорастительных консервах, предназначенных для питания детей раннего возраста

**Блохина А.В., Ершова А.И., Копылова О.В., Лимонова А.С., Карамнова Н.С., Швабская О.Б., Киселева А.В., Дербенева С.А., Мешков А.Н., Драпкина О.М.**

Анализ фактического питания больных семейной гиперхолестеринемией

**Смирнова Г.А., Кравченко Е.В.**

Обоснование необходимости введения дополнительного критерия к оценке состояния питания военнослужащих

**ФИЗИОЛОГИЯ И БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ****Елфимова А.Э., Типисова Е.В., Бичкаева Ф.А., Молодцовская И.Н., Власова О.С., Грецкая Т.Б.**

Взаимосвязь витамина А и функции щитовидной железы у жителей Арктики

**Сидорова Ю.С., Петров Н.А., Колобанов А.И., Палева М.А., Зорин С.Н., Мазо В.К.**Исследование биологической ценности *in vivo* концентрата белка амаранта и его модуля с белком куриного яйца**Аверьянова Е.В., Школьникова М.Н., Чугунова О.В., Мазко О.Н.**

Влияние тритерпеноидов в составе жиросодержащих продуктов на состояние печени лабораторных животных с острым токсическим гепатитом

**ЛЕЧЕБНОЕ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ПИТАНИЕ****Дроздов В.Н., Ших Е.В., Астаповский А.А., Халаиджева К.Н., Соловьева С.А., Дорогун О.Б.**

Клиническая эффективность современного пробиотика для коррекции кишечной микрофлоры у пациентов с синдромом раздраженного кишечника с диареей и с антибиотик-ассоциированной диареей

**Пилипенко В.И., Исаков В.А., Морозов С.В., Сасунова А.Н., Гончаров А.А.**

Клиническая оценка эффективности инновационного масложирового продукта заданного жирнокислотного состава с включением адаптогенов

## СПОРТИВНОЕ ПИТАНИЕ

**Зилова И.С., Трушина Э.Н.**

Белок в рационе спортсменов: обоснование уровней потребления при различной интенсивности тренировок для поддержания мышечной массы тела (краткий обзор)

## ЮБИЛЕЙ

**Кочеткова Алла Алексеевна**

(к 70-летию со дня рождения)

**Бессонов Владимир Владимирович**

(к 60-летию со дня рождения)

## № 5

## ОБЗОРЫ

**Трушина Э.Н., Ригер Н.А., Мустафина О.К., Тимонин А.Н.**

Влияние микро- и нанопластиков – контаминантов пищевой продукции на иммунную систему

**Бушманова Е.А., Людинина А.Ю.**

Современные подходы к оценке энерготрат и энергопотребления у спортсменов

**Поляков С.А., Добрынин О.С., Макаров В.С., Шашин Д.Л., Хомич Л.М.**

Возможное влияние 100% соков на качество питания, риск развития ожирения и сахарного диабета 2 типа

## ГИГИЕНА ПИТАНИЯ

**Зайцева Н.В., Зеленкин С.Е., Суворов Д.В., Шур П.З., Лир Д.Н., Цао Цонг Хан, Нгуен Куанг Ханг**

Сравнительная характеристика аминокислотного состава белка из традиционных источников и энтомопротеина: расчетные данные

**Мартинчик А.Н., Михайлов Н.А., Пескова Е.В., Батурич А.К.**

Применение цифровых трансформаций микроданных и факторного анализа для исследования пищевых моделей завтрака и его значимости в обеспечении пищевой ценности рациона питания взрослых

**Пилипенко В.И., Исаков В.А., Шараев М.Г., Артемов А.В.**

Характеристика пищевого разнообразия жителей мегаполиса на основе анализа покупательской активности

## ФИЗИОЛОГИЯ И БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ

**Никитин Н.С., Тышко Н.В.**

Морфологические особенности печени крыс в условиях разной обеспеченности витаминами и минеральными веществами

## СПОРТИВНОЕ ПИТАНИЕ

**Гердт В.А., Эминова Э.Р., Надточий Л.А., Раскин Е.О., Русанов Д.Ю.**

Разработка и валидация анкеты для тестирования уровня знаний спортсменов о питании

## КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА И БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

**Гмошинский И.В., Шипелин В.А., Колобанов А.И., Соколов И.Е., Маисая К.З., Хотимченко С.А.**

Методы идентификации и количественного анализа микропластиков в пищевых продуктах

**Высокогорский В.Е., Розенфельд Ю.Г., Стрельчик Н.В., Подольникова Ю.А.**

Сравнительная характеристика интенсивности окислительной модификации белков молочных смесей, предназначенных для детского питания

## КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

**Бирюлина Н.А., Зорин С.Н., Никитюк Д.Б., Мазо В.К.**

Модифицированный метод получения фикоцианинового концентрата биомассы *Arthrospira platensis*

## ПАМЯТИ БЕСЕДНОВОЙ НАТАЛИИ НИКОЛАЕВНЫ

**Беседнова Наталия Николаевна**

(02.02.1935–23.09.2023)

## № 6

## ОБЗОРЫ

**Беседнова Н.Н., Щелканов М.Ю., Запорожец Т.С., Галкина И.В., Гмошинский И.В., Тутельян В.А.**

Влияние микро- и нанопластика на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и кишечный микробиом

**Козлов А.И., Парфентьева О.И., Гасанов Е.В.**

Влияние экологических факторов на распространенность «экономных генотипов» как предикторов метаболических нарушений

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

Инновационные методы экстракции биологически активных веществ из растительного сырья

**Пырьева Е.А., Сафронова А.И., Гурченкова М.А.**

Анализ мировых трендов использования цельнозерновой продукции в питании населения

**Зайцева Н.В., Зеленкин С.Е., Шур П.З., Суворов Д.В.**

Идентификация потенциальных опасностей и анализ критических контрольных точек производства культивируемого мяса (мяса *in vitro*)

## ГИГИЕНА ПИТАНИЯ

**Федотова М.М., Наумов З.А., Прокопьева В.Д., Кутас У.В., Софронова М.С., Козырицкая Д.В., Камалтынова Е.М., Федорова О.С.**

Медико-социальная оценка качества жизни семьи с ребенком, страдающим пищевой аллергией

## ФИЗИОЛОГИЯ И БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ

**Иванова Г.Т.**

Функциональное состояние брыжеечных артерий при избыточном потреблении жиров у крыс с индуцированным стрептозотоцином диабетом

**Береснева О.Н., Парастаева М.М., Иванова Г.Т., Зарайский М.И., Богданова Е.О., Огнев О.Г., Иванова А.Н., Кучер А.Г.**

Постстенные и структурные изменения в миокарде крыс

Wistar, получавших рацион с высоким содержанием соли

**Шипелин В.А., Ригер Н.А., Тимонин А.Н., Гмошинский И.В., Никитюк Д.Б.**

Влияние комплекса L-карнитина и ресвератрола на профиль цитокинов и регуляторных белков у крыс в норме и при ожирении

**Патракеева В.П., Добродеева Л.К., Самодова А.В., Штаборов В.А.**

Оценка содержания специфических IgG к пищевым антигенам у пациентов с метаболическим синдромом

## ЛЕЧЕБНОЕ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ПИТАНИЕ

**Ших Е.В., Николаева Н.Б., Молчанова Н.Б., Елизарова Е.В.**

Коррекция дисбиоза кишечника как перспективное направление профилактики нейровоспаления и когнитивных нарушений

**Кишилова С.А., Терехова Р.П., Рожкова И.В., Юрова Е.А.**

Сравнительная оценка антагонистической активности коллекционных лактобацилл в отношении полирезистентных *Klebsiella pneumoniae*

## ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

**Хомич Л.М., Перова И.Б., Эллер К.И.**

Природные пигменты в соках из овощей и фруктов: содержание антоцианинов, каротиноидов и беталаинов

## КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

**Боков Д.О., Богачук М.Н., Малинкин А.Д., Назарова В.А., Бессонов В.В.**

Оценка сорбции-десорбции экдистерона (20 E) в составе адаптогенных композиций с инулином и функциональными пищевыми ингредиентами на основе шпината и киноа

**Резолюция XVIII Всероссийского конгресса с международным участием «Нутрициология и диетология для здоровьесбережения населения России», посвященного 300-летию Российской академии наук**

## ЮБИЛЕЙ

**Кравченко Лидия Васильевна**

(к 80-летию со дня рождения)

**МЕД КНИГА**  
С Е Р В И С  
8-800-555-999-2  
www.medknigaservis.ru

# ГИПЕРМАРКЕТ ДЛЯ МЕДИКОВ

**ЭЛЕКТРОННЫЕ  
БИБЛИОТЕКИ**

**ИНСТРУМЕНТЫ**

**МЕДИЦИНСКАЯ  
ЛИТЕРАТУРА  
(КНИГИ,  
ЖУРНАЛЫ)**

**АНАТОМИЧЕСКИЕ  
МОДЕЛИ**

**ОДЕЖДА,  
ОБУВЬ  
ДЛЯ ВРАЧЕЙ**

- **Заказ товара 24 часа в сутки 7 дней в неделю**
- **Акции, скидки и подарки покупателям**
- **Быстрая доставка**
- **Разные способы оплаты**

# ВЕБИНАРЫ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



- ▶ БЕСПЛАТНОЕ УЧАСТИЕ
- ▶ НАЧИСЛЕНИЕ БАЛЛОВ НМО
- ▶ ВИДЕОЗАПИСИ ЛЕКЦИЙ  
НА НАШЕМ САЙТЕ



**Консультант врача**  
Электронная медицинская библиотека