

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский АЛФАВИТ

№ 16 / 2024



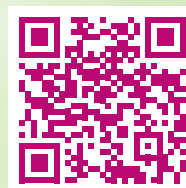
Dietetics
& Nutrition

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

Диетология и нутрициология



- Оригинальные статьи
- Клинические исследования
- Школа практикующих врачей
- Конгрессы, конференции
- Новости медицины



www.medalfavit.ru
www.med-alphabet.com



Научный сайт журнала
www.med-alphabet.com

Медицинский портал
издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы
ООО «Альфамед»
+7 (495) 616-48-00
medalfavit@mail.ru
Россия, 129515, Москва, а/я 94

Учредитель и главный редактор
издательства
Татьяна Владимировна Синица

Адрес редакции
Москва, ул. Академика Королева,
13, стр. 1, оф. 720

Главный редактор журнала
Сергей Сергеевич Петриков
д.м.н., проф., член-корр. РАН

Руководитель проекта
«Диетология и нутрициология»
Ирина Владимировна Климова
klimova.medalfavit@mail.ru

Руководитель отдела продвижения,
распространения и выставочной
деятельности
Борис Борисович Будович
medalfavit_pr@mail.ru

Журнал включен в перечень ВАК (IIQ).
Публикуемые материалы могут
не отражать точку зрения редакции.
Исключительные (имущественные)
права с момента получения
материалов принадлежат
редакции журнала «Медицинский
алфавит». Любое воспроизведение
материалов и иллюстраций
допускается с письменного
разрешения издателя и указанием
ссылки на журнал.

К публикации принимаются статьи,
подготовленные в соответствии
с правилами редакции.
Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных
материалов.

За точность сведений
об авторах, правильность цитат
и библиографических данных
ответственность несут авторы.
В научной электронной библиотеке
elibrary.ru доступны полные тексты
статей. Каждой статье присвоен
идентификатор цифрового
объекта DOI.

Журнал зарегистрирован
Министерством РФ по делам
печати, теле-, радиовещания
и средств массовых
коммуникаций. Свидетельство
о регистрации средства массовой
информации ПИ №7711514
04.01.2002.

Подписка: на портале
www.medalfavit.ru, e-mail: podpiska.ma@mail.ru, «Почта России»,
«Урал-Пресс» индексы: 014824,
014400, 014161, 014355, 014160

Периодичность: 36 выпусков в год.

Подписано в печать 09.08.2024
Формат А4. Цена договорная.
© Медицинский алфавит, 2024

Содержание

- 7 Слово редактора
- 8 Роль природных антиоксидантов и ингибиторов ферментов в профилактике старения кожи
С. В. Орлова, Е. В. Прокопенко, Е. А. Никитина, Т. Т. Батышева, Н. В. Балашова, М. В. Алексеева, А. Н. Водозазкая
- 13 Фитонутриенты в комплексной диетотерапии алкогольной болезни печени и неалкогольной жировой болезни печени
С. В. Орлова, А. Н. Водозазкая, О. И. Тарасова, Е. А. Никитина, Е. В. Прокопенко, Н. В. Балашова, И. С. Миносян, В. В. Уразов
- 19 Роль рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом, при метаболических заболеваниях
Р. И. Алексеева, Х. Х. Шарифетдинов, О. А. Плотнокова, В. В. Пилипенко, Е. Ю. Сорокина
- 25 Взаимодополняющая роль эйкозапентаеновой и докозагексаеновой жирных кислот в питании беременных и кормящих женщин
С. В. Орлова, Е. В. Прокопенко, Е. А. Никитина, Т. Т. Батышева, Н. В. Балашова, М. В. Алексеева, А. Н. Водозазкая
- 31 Стресс и метаболизм: роль отдельных микронутриентов в коррекции нарушений
Е. А. Никитина, С. В. Орлова, Т. Т. Батышева, Н. В. Балашова, М. В. Алексеева, Е. В. Прокопенко, А. Н. Водозазкая
- 40 Микронутриенты и кишечный микробиом: двунаправленное взаимодействие
В. М. Коденцова, Д. В. Рисник
- 48 Современное понимание взаимосвязи кишечной микробиоты и развития аллергических заболеваний у детей
С. Г. Макарова, А. П. Фисенко, И. Г. Гордеева, Е. Е. Емельяшенок
- 53 Мониторинг питания обучающихся начальной школы
Н. М. Портнов, Ж. Ю. Горелова, В. Н. Иванова
- 58 Использование подсластителей и сахарозаменителей в пищевой промышленности. Сладкие белки как новая альтернатива
И. В. Маев, А. В. Заборовский, С. В. Царегородцев, Д. В. Юнина, Ю. А. Колосов, М. Ю. Старовойтова, Л. А. Тарарина
- 65 Влияние физической нагрузки на мозговой натрийуретический пептид при различных состояниях сердечно-сосудистой системы: обзор предметного поля
А. В. Меистель, А. Б. Мирошников, А. В. Смоленский
- 69 Влияние различных дозировок кофеина на скоростно-силовые параметры борцов вольного стиля: пилотное исследование
П. Д. Рыбакова, А. Г. Антонов, А. Б. Мирошников
- 73 Особенности оценки водных секторов и статуса гидратации организма с помощью биоимпедансных анализаторов состава тела
К. В. Выборная
- 83 Лекарственное повреждение печени, вызванное приемом «биологически активной добавки» Ашваганды: систематический обзор отчетов о случаях
А. Б. Мирошников, П. Д. Рыбакова, А. Г. Антонов

Журнал «Медицинский алфавит» включен в перечень научных рецензируемых изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук (II квартал) по специальностям:

- 3.1.4 Акушерство и гинекология (медицинские науки),
- 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки),
- 3.1.7. Стоматология (медицинские науки),
- 3.1.9 Хирургия (медицинские науки),
- 3.1.12. Анестезиология и реаниматология,
- 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки),
- 3.1.20. Кардиология (медицинские науки),
- 3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки),
- 3.1.24. Неврология (медицинские науки),
- 3.1.27. Ревматология (медицинские науки),
- 3.1.29. Пульмонология (медицинские науки),
- 3.2.1 Гигиена (медицинские науки),
- 3.2.2 Эпидемиология (медицинские науки),
- 3.3.8 Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки),

- 3.1.2 Челюстно-лицевая хирургия (медицинские науки),
- 3.1.17 Психиатрия и наркология (медицинские науки),
- 3.1.19 Эндокринология (медицинские науки),
- 3.1.21 Педиатрия (медицинские науки),
- 3.1.22 Инфекционные болезни (медицинские науки),
- 3.1.25 Лучевая диагностика (медицинские науки),
- 3.1.30 Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки),
- 3.1.33 Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия (медицинские науки).

В связи с продвижением контента журнала в международном научном сообществе и расширением его индексирования в наукометрических базах данных Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref и т.п., просим оформлять ссылки для цитирования строго по образцу.

Образец для цитирования: Остроумова О. Д., Аляутдинова И. А., Остроумова Т. М., Ебзеева Е. Ю., Павлеева Е. Е. Выбор оптимальной стратегии церебропротекции у полиморбидного пациента, перенесшего инсульт. Медицинский алфавит. 2020; (2): 15–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-2-15-19>

Journal's Website

www.med-alphabet.com

Publishing House's Website

www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief

Tatyana Sinitska

Alfred Publishing

+7 (495) 616-4800
medalfavit@mail.ru
Box 94, Moscow, 129515, Russia

Editorial Office

Office 720, Bldg. 1, 13 Academician
Korolev Str.,
Moscow, Russia

Editor-in-Chief

Sergey Petrikov
Corr. Member of RAS, Doctor
of Medical Sciences (habil.), Professor

'Dietetics and Nutrition' Project

Manager *Irina Klimova*
klimova.medalfavit@mail.ru

Promotion and Distribution

Boris Budovich
medalfavit_pr@mail.ru

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences (IIQ).

Authors' materials do not necessarily reflect the opinion of the Editorial Office.

All exclusive (property) rights on materials printed belong to the Editorial Office from the time of their receipt. Any reproduction of materials is allowed with a reference to *the Medical Alphabet* after a written permission of the publisher.

Only articles prepared in accordance with the Editorial Office's rules are accepted for publication.

The Editorial Office is not responsible for content of ads.

Authors are responsible for the accuracy of information, the correctness of citations and bibliographic data.

The full texts of our articles are available at elibrary.ru. DOI is assigned to each article.

Registered at the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage. Registration ПИ No. 77-11514 of 04.01.2002.

Frequency of publication: 36 issues per year.

Subscription: podpiska.ma@mail.ru
Price: free.

Signed for press: 09 August 2024.

© 2024 Medical Alphabet

Contents

- 8 The role of natural antioxidants and enzyme inhibitors in the prevention of skin aging**
S. V. Orlova, E. V. Prokopenko, E. A. Nikitina, T. T. Batysheva, N. V. Balashova, M. V. Alekseeva, A. N. Vodolazkaya
- 13 Phytonutrients in complex diet therapy for alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease**
S. V. Orlova, A. N. Vodolazkaya, O. I. Tarasova, E. A. Nikitina, E. V. Prokopenko, N. V. Balashova, I. S. Minosyan, V. V. Urazov
- 19 The role of peroxisome proliferator-activated receptors in metabolic diseases**
R. I. Alekseeva, Kh. Kh. Sharafetdinov, O. A. Plotnikova, V. V. Pilipenko, E. Yu. Sorokina
- 25 The complementary role of eicosapentaenoic and docosahexaenoic fatty acids in the nutrition of pregnant and lactating women**
S. V. Orlova, E. V. Prokopenko, E. A. Nikitina, T. T. Batysheva, N. V. Balashova, M. V. Alekseeva, A. N. Vodolazkaya
- 31 Stress and Metabolism: The Role of Individual Micronutrients in Correcting Disorders**
E. A. Nikitina, S. V. Orlova, T. T. Batysheva, N. V. Balashova, M. V. Alekseeva, E. V. Prokopenko, A. N. Vodolazkaya
- 40 Micronutrients and the gut microbiome: a bidirectional interaction**
V. M. Kodentsova, D. V. Risnik
- 48 Modern understanding of the relationship between intestinal microbiota and development of allergic diseases in children**
S. G. Makarova, A. P. Fisenko, I. G. Gordeeva, E. E. Emeliashenko
- 53 Monitoring the nutrition of elementary school students**
N. M. Portnov, Zh. Yu. Gorelova, V. N. Ivanova
- 58 The use of sweeteners and sugar substitutes in the food industry. Sweet proteins as a new alternative**
I. V. Maev, A. V. Zaborovsky, S. V. Tsaregorodtsev, D. V. Yunina, Yu. A. Kolosov, M. Yu. Starovoytova, L. A. Tararina
- 65 The effect of physical activity on the brain natriuretic peptide in various conditions of the cardiovascular system: a review of the subject field**
A. V. Meshtel, A. B. Miroshnikov, A. V. Smolensky
- 69 Effect of different doses of caffeine on speed and strength parameters of freestyle wrestlers: a pilot study**
P. D. Rybakova, A. G. Antonov, A. B. Miroshnikov
- 73 Features of assessing water sectors and body hydration status using bioimpedance body composition analyzers**
K. V. Vybornaya
- 83 Drug-induced liver injury caused by Ashwagandha "supplementation": a systematic review of case reports**
A. B. Miroshnikov, P. D. Rybakova, A. G. Antonov

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences (IIQ) in the following specialties:

- 3.1.4 Obstetrics and gynecology (Medical sciences),
- 3.1.6 Oncology, radiation therapy (Medical sciences),
- 3.1.7 Dentistry (Medical sciences),
- 3.1.9 Surgery (Medical sciences),
- 3.1.12 Anesthesiology and resuscitation,
- 3.1.18 Internal medicine (Medical sciences),
- 3.1.20 Cardiology (Medical sciences),
- 3.1.23 Dermatovenereology (Medical sciences),
- 3.1.24 Neurology (Medical sciences),
- 3.1.27 Rheumatology (Medical sciences),
- 3.1.29 Pulmonology (Medical sciences),
- 3.2.1 Hygiene (Medical sciences),
- 3.2.2 Epidemiology (Medical sciences),
- 3.3.8 Clinical laboratory diagnostics (Medical sciences),

- 3.1.2 Oral and maxillofacial surgery (Medical sciences),
- 3.1.17 Psychiatry and narcology (Medical sciences),
- 3.1.19 Endocrinology (Medical sciences),
- 3.1.21 Pediatrics (Medical sciences),
- 3.1.22 Infectious diseases (Medical sciences),
- 3.1.25 Radiation diagnostics (Medical sciences),
- 3.1.30 Gastroenterology and dietology (Medical sciences),
- 3.1.33 Rehabilitation medicine, sports medicine, exercise therapy, balneology and physiotherapy (Medical sciences),

Due to promotion of the journal's content in the international scientific community and indexing it in scientific databases i.e., Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref, etc., we ask authors to provide links for citations according to the sample.

Citation sample: Ostroumova O.D., Alyautdinova I.A., Ostroumova T.M., Ebzeeva E. Yu., Pavleeva E.E. Choosing optimal cerebroprotection strategy for polymorbid stroke patient. *Medical alphabet*. 2020; (2): 15–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-2-15-19>

Главный редактор журнала

Петриков Сергей Сергеевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН,
директор ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (Москва)

Редакционный совет журнала

Акимкин Василий Геннадьевич («Эпидемиология и гигиена»), д.м.н., проф., акад. РАН, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва)

Артамонова Елена Владимировна («Диагностика и онкотерапия»), д.м.н., проф., НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

Бабаева Аида Руфатовна («Ревматология в общей врачебной практике»), д.м.н., проф., кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (Волгоград)

Балан Вера Ефимовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., вице-президент Российской ассоциации по менопаузе, ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» (Москва)

Барбараш Ольга Леонидовна («Коморбидные состояния»), д.м.н., проф., ФГБУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово)

Берестень Наталья Федоровна («Современная функциональная диагностика»), д.м.н., проф., кафедра клинической физиологии и функциональной диагностики Академического образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Голубев Валерий Леонидович («Неврология и психиатрия»), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ФППО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва)

Евдокимов Евгений Александрович («Неотложная медицина»), д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, профессор кафедры, почетный зав. кафедрой анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Круглова Лариса Сергеевна («Дерматология»), д.м.н., проф., ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

Кузнецова Ирина Всеволодовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., кафедра акушерства и гинекологии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва)

Кулаков Анатолий Алексеевич («Стоматология»), д.м.н., проф., акад. РАН, отделение клинической и экспериментальной имплантологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России (Москва)

Минушкин Олег Николаевич («Практическая гастроэнтерология»), д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

Орлова Наталья Васильевна («Современная поликлиника»), д.м.н., проф., кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва)

Орлова Светлана Владимировна («Диетология и нутрициология»), д.м.н., проф., зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» (Москва)

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, проф. кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

Падюков Леонид Николаевич, проф. отделения ревматологии медицинского отдела Каролинского института (г. Стокгольм, Швеция)

Сандриков Валерий Александрович, акад. РАН, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (Москва)

Щербо Сергей Николаевич («Современная лаборатория»), д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» (Москва)

Редакционная коллегия серии «Диетология и нутрициология»

Главный научный редактор серии

Орлова Светлана Владимировна (Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии факультета непрерывного медицинского образования медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», гл. научный сотрудник ГБУЗ г. Москвы «Научно-практический центр детской психоневрологии» Департамента здравоохранения г. Москвы

Волина Елена Григорьевна (Москва), д.м.н., проф., кафедры микробиологии имени В.С. Киктенко медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Волкова Людмила Юрьевна (Москва), доцент кафедры диетологии и нутрициологии «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России

Горелова Жанетта Юрьевна (Москва), г.н.с. ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Грибакин Сергей Германович (Москва), проф. кафедры диетологии и нутрициологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Коденцова Вера Митрофановна (Москва), д.б.н., проф., г.н.с. лаборатории витаминов и минеральных веществ ФГБНУ «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи»

Макарова Светлана Геннадьевна (Москва), зав. отделом профилактической педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Мингазова Эльмира Нурисламовна (Москва), г.н.с. ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко»; проф. «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

Никитина Елена Александровна (Москва), доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии факультета непрерывного медицинского образования медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Подопригора Ирина Викторовна (Москва), к.м.н., доцент, зав. кафедрой микробиологии имени В.С. Киктенко медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Рисник Дмитрий Владимирович (Москва), н.с. лаборатории общей биофизики кафедры биофизики биологического факультета ФГБОУ ВО «МГУ имени М.В. Ломоносова»

Симкалова Людмила Михайловна (Москва), гл. врач ФБУЗ «Центр гигиенического образования населения» Роспотребнадзора

Симоновская Хильда Юрьевна (Москва), ассистент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова» Минздрава России

Строкова Татьяна Викторовна (Москва), д.м.н., зав. кафедрой гастроэнтерологии и диетологии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; зав. отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии ФГБНУ «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи»

Editor-in-Chief

Petrikov S.S., Doctor of Medical Sciences (habil.), professor,
director of Research Institute of Emergency Care n.a. N.V. Sklifosovsky (Moscow, Russia)

Editorial Board

Akimkin V.G. (*Epidemiology and Hygiene*), DMSci (habil.),
professor, RAS acad., Central Research Institute
of Epidemiology (Moscow, Russia)

Artamonova E.V. (*Diagnostics and Oncotherapy*),
DMSci (habil.), professor, National Medical Research
Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin (Moscow, Russia)

Babaeva A.R. (*Rheumatology in general medical
practice*), DMSci (habil.), professor, Volgograd State
Medical University (Volgograd, Russia)

Balan V.E. (*Modern Gynecology*), DMSci (habil.),
professor, vice president of the Russian Menopause
Association, Moscow Regional Research Institute for
Obstetrics and Gynecology (Moscow, Russia)

Barbarash O.L. (*Comorbid Conditions*), DMSci (habil.),
professor, Research Institute for Complex Problems
of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

Beresten N.F. (*Modern Functional Diagnostics*),
DMSci (habil.), professor, Russian Medical Academy
for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Golubev V.L. (*Neurology and Psychiatry*), DMSci (habil.),
professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical
University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Evdokimov E.A. (*Emergency Medicine*), DMSci (habil.),
professor, Russian Medical Academy for Continuing
Professional Education (Moscow, Russia)

Kruglova L.S. (*Dermatology*), DMSci (habil.), professor,
Central State Medical Academy of the Administrative
Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Kuznetsova I.V. (*Modern Gynecology*), DMSci (habil.),
professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical
University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Kulakov A.A. (*Dentistry*), DMSci (habil.), professor, RASci
corr. member, Central Research Institute of Dental
and Maxillofacial Surgery (Moscow, Russia)

Minushkin O.N. (*Practical Gastroenterology*), DM Sci,
professor, Central State Medical Academy of the
Administrative Department of the President of Russia
(Moscow, Russia)

Orlova N.V. (*Modern Polyclinic*), DMSci (habil.), professor,
Pirogov Russian National Research Medical University
(Moscow, Russia)

Orlova S.V. (*Dietetics and Nutrition*), DM Sci (habil.),
professor, head of Dept of Dietetics and Clinical
Nutritiology, Chief Researcher, Peoples' Friendship
University of Russia n.a. Patrice Lumumba (Moscow,
Russia)

Ostroumova O.D., DM Sci (habil.), prof., Russian Medical
Academy for Continuing Professional Education, First
Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov,
Central State Medical Academy of the Administrative
Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Padyukov L.N., professor, Karolinska Institute
(Stockholm, Sweden)

Sandrikov V.A., RASci acad., Russian Scientific Centre
for Surgery n.a. acad. B.V. Petrovsky (Moscow, Russia)

Scherbo S.N. (*Modern Laboratory*), DMSci (habil.),
professor, Peoples' Friendship University of Russia
n.a. Patrice Lumumba (Moscow, Russia)

Editorial Board of 'Dietetics and Nutrition' series

Chief Scientific Editor of 'Dietetics and Nutrition' series

Orlova S.V., DM Sci (habil.), professor, head of Dept
of Dietetics and Clinical Nutrition, Faculty of Continuing
Medical Education, Medical Institute of Peoples' Friendship
University of Russia, chief researcher of Scientific and Practical
Center for Child Psychoneurology Moscow

Volina E.G., DM Sci (habil.), professor of Dept of Microbiology
n.a. V.S. Kiktenko, Medical Institute of Peoples' Friendship
University of Russia, Moscow

Volkova I.Yu., associate professor at Dept of Dietetics
and Nutrition, National Medical Research Centre for Therapy
and Preventive Medicine, Moscow

Gorelova Zh.Yu., chief researcher at National Medical
Research Centre for Children's Health, Moscow

Gribakin S.G., professor at Dept of Dietetics and Nutrition,
Russian Medical Academy for Continuing Professional
Education, Moscow

Kodentsova V.M., Dr Bio Sci (habil.), professor, senior researcher
at Laboratory of Vitamins and Minerals of Federal Research
Centre for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow

Makarova S.G., head of Dept of Preventive Pediatrics, National
Medical Research Centre for Children's Health, Moscow

Mingazova E.N., chief researcher at National Research Institute
for Public Health n.a. N.A. Semashko; professor at Russian
National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow

Nikitina S.V., assistant professor at Dept of Dietetics
and Clinical Nutrition, Faculty of Continuing Medical
Education, Medical Institute of Peoples' Friendship University
of Russia, Moscow

Podoprigora I.V., PhD Med, associate professor, head
of Dept of Microbiology n.a. V.S. Kiktenko, Medical Institute
of Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Risnik D.V., researcher at Laboratory of General Biophysics,
Dept of Biophysics, Faculty of Biology of Moscow State
University n.a. M.V. Lomonosov, Moscow

Simkalova L.M., chief physician of Centre for Hygienic
Education of the Population, Moscow

Simonovskaya H.Yu., assistant at Dept of Pediatrics, Moscow
State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov,
Moscow

Stroková T.V., DM Sci (habil.), head of Dept of
Gastroenterology and Dietetics, Russian National Research
Medical University n.a. N.I. Pirogov; head of Dept of Pediatric
Gastroenterology, Hepatology and Dietetics of Federal
Research Centre for Nutrition, Biotechnology and Food Safety,
Moscow

Слово редактора

Уважаемые читатели журнала «Медицинский алфавит»!

Говоря о медицинской науке, нельзя не упомянуть об одном из приоритетных научных направлений – диетологии, без которой невозможно полноценное здоровье человека. Сегодня мы представляем вашему вниманию очередной выпуск серии «Диетология и нутрициология», в котором мы собрали самые интересные научные материалы не только для профессионалов-диетологов, но и представителей самых разных профессий, так или иначе сталкивающихся с вопросами питания. Выпуск этого журнала создан прежде всего для того, чтобы дать возможность рассмотреть и проанализировать наиболее интересные идеи, инновационные решения. Мы собрали оригинальные статьи, обзоры и клинические наблюдения, посвященные современным аспектам питания для различных групп населения (лиц, занимающихся фитнесом, и профессиональных спортсменов, детского населения и пожилых людей и др.), организации питания в стационарах.

Отдельно мы публикуем ряд статей, посвященных микробиому человека и его влиянию на функции органов и систем в современных условиях человечества. Назначение специализированных пищевых продуктов (пребиотиков, пробиотиков, постбиотиков,) может приводить к изменению видового разнообразия, метаболического профиля микробиома кишечника и регуляции обменных процессов человека. Динамический характер кишечного микробиома, способность изменяться и адаптироваться открывают новые перспективные направления диетотерапии многих заболеваний.

Обсуждение этих и многих других вопросов теперь планируется в каждом номере серии «Диетология и нутрициология» журнала «Медицинский алфавит».

Журнал носит мультидисциплинарный характер, и мы надеемся, что он будет интересен врачам разных специальностей.



С уважением,
Орлова Светлана Владимировна,
главный научный редактор серии
«Диетология и нутрициология»,
профессор, зав. кафедрой
диетологии и клинической
нутрициологии ФНМО МИ РУДН
имени Патриса Лумумбы.

Роль природных антиоксидантов и ингибиторов ферментов в профилактике старения кожи

С. В. Орлова^{1,2}, Е. В. Прокопенко⁴, Е. А. Никитина^{1,2,5}, Т. Т. Батышева^{1,2}, Н. В. Балашова^{1,3},
М. В. Алексеева², А. Н. Водолазкая

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН), Москва, Россия

² ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы», Россия

³ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», Москва, Россия

⁴ ООО «ИНВИТРО», Москва, Россия

⁵ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Старение – это прогрессирующее дегенеративное состояние, сопровождающееся нарастающей потерей физиологической целостности и функций. Старение является неизбежным процессом, который, в частности, включает в себя дисбаланс между антиоксидантной защитой и активными формами кислорода, изменениями в обновлении белков и митохондриях, истощением теломер, клеточным старением, эпигенетическими изменениями и истощением стволовых клеток. Эти состояния связаны с легким и умеренным воспалением, которое всегда сопровождает процесс старения и возрастные заболевания. Старение кожи – это очень сложное биологическое явление, контролируемое многими внутренними и внешними факторами. Природные вещества являются предпочтительными для улучшения здоровья и внешнего вида кожи.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: старение кожи, антиоксиданты, ингибиторы ферментов, воспаление, полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), L-карнитин, коэнзим Q10 (CoQ10), витамин E, альфа-липоевая кислота (АЛК), витамин D, магний, цинк.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Публикация выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства РУДН.

The role of natural antioxidants and enzyme inhibitors in the prevention of skin aging

S. V. Orlova^{1,2}, E. V. Prokopenko⁴, E. A. Nikitina^{1,2,5}, T. T. Batsysheva^{1,2}, N. V. Balashova^{1,3},
M. V. Alekseeva^{1,2}, A. N. Vodolazkaya

¹ Peoples' Friendship University of Russia» named after Patrice Lumumba (RUDN University), Moscow, Russia

² Scientific and Practical Center for Pediatric Psychoneurology of the Moscow Department of Health, Russia

³ Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

⁴ "INVITRO" LLC, Moscow, Russia

⁵ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

SUMMARY

Aging is a progressive degenerative condition accompanied by an increasing loss of physiological integrity and function. Aging is an inevitable process that includes, among other things, an imbalance between antioxidant defenses and reactive oxygen species, changes in protein and mitochondrial turnover, telomere attrition, cellular senescence, epigenetic changes and stem cell depletion. These conditions are associated with mild to moderate inflammation, which always accompanies the aging process and age-related diseases. Skin aging is a very complex biological phenomenon controlled by many internal and external factors. Natural substances are preferred to improve the health and appearance of the skin.

KEYWORDS: skin aging, antioxidants, enzyme inhibitors, inflammation, polyunsaturated fatty acids (PUFA), L-carnitine, coenzyme Q10 (CoQ10), vitamin E, alpha lipoic acid (ALA), vitamin D, magnesium, zinc.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

The publication was supported by the RUDN Strategic Academic Leadership Program.

Введение

Существует двенадцать общих черт старения: нестабильность генома, истощение теломер, эпигенетические изменения, потеря протеостаза, нарушение макроаутофагии, нарушение регуляции восприятия питательных веществ, митохондриальная дисфункция, клеточное старение, истощение стволовых клеток, изменение межклеточной коммуникации, хроническое воспаление и дисбиоз [1].

Старение приписывается молекулярным сшивкам [2], повреждениям, вызванным свободными радикалами [3], изменениям иммунологических функций [4], укорочению теломер [5] и наличию генов старения в ДНК [6]. Существует множество широко распространенных теорий о том, почему происходит старение. В целом – это запрограммированное развитие [7], хотя многие с этим не согласны, и дебаты продолжаются до сих пор. Шесть широко используемых теорий старения включают теорию свободных радикалов,

генетическую теорию, теорию апоптоза, иммунную теорию, теломерную теорию и митохондриальную теорию.

Для выявления биохимических клеточных дефектов, связанных с процессами старения, была предложена «свободнорадикальная теория» старения, которая предполагала, что свободные радикалы играют центральную роль в развитии процессов старения [8]. Согласно «Митохондриальной теории свободнорадикального старения» («The mitochondrial free radical theory of aging», MFRTA), предложенной Харманом в 1970-х годах [9], накопление активных форм кислорода (АФК), вырабатываемых митохондриями в течение жизни, приводит к окислительному повреждению белков, липидов и ДНК. Это, в свою очередь, способствует снижению функциональности митохондрий и процессу старения. Благодаря своим свойствам молекулы антиоксидантов должны сдерживать выработку митохондриальных АФК и продлевать продолжительность жизни [10].

Первый удар на себя чаще всего принимают высокоспециализированные клетки, которые весьма чувствительны к любому минимальному нарушению процессов митохондриального синтеза энергии, очень быстро и закономерно приводящих к нарушению клеточного метаболизма и энергетического обмена. Такими являются прежде всего клетки нервной ткани, половые клетки (сперматозоиды у мужчин и яйцеклетки у женщин), а также быстро обновляющиеся клетки крови и кожного покрова. Кожа выступает в качестве основного визуального сигнала прогрессирования старения, проявляя такие признаки, как складки, мелкие линии, обвисание, истончение, недостаток влаги и неравномерная пигментация [11].

Старение кожи – это сложный биологический процесс, на который влияет сочетание эндогенных или внутренних (генетика, клеточный метаболизм, гормоны и метаболические процессы) и экзогенных, или внешних (хроническое воздействие света, загрязнение окружающей среды, ионизирующее излучение, химические вещества, токсины), факторов [12]. Эти факторы вместе приводят к кумулятивным структурным и физиологическим изменениям и прогрессивным изменениям в каждом слое кожи. Физиологические изменения в стареющей коже включают изменения в биохимии, проницаемости, васкуляризации и терморегуляции, реакции на раздражители, иммунной реакции, способности к восстановлению и реакции на травмы, нейросенсорного восприятия, а также изменения на уровне генома [13].

Помимо усиленного окислительного стресса и хронического воспаления также происходит потеря коллагена, эластина и гиалуроновой кислоты. Коллаген, который составляет примерно 30% всех белков организма, снижается со скоростью 1–1,5% каждый год после 20 лет [14]. Потеря коллагена, эластина и гиалуроновой кислоты вызывает значительные изменения фенотипа кожи, суставов, хрящей и костей, уникальные для старения. Повышенная активность ферментов коллагеназы, матриксных металлопептидаз (ММП) и эластазы ответственна за снижение уровня коллагена и эластина. Усиленный окислительный стресс увеличивает активность этих ферментов. Снижение активности синтетического фермента синтазы гиалуроновой кислоты, вызывающего потерю гиалуроновой кислоты, отвечающей за поддержание влаги в коже, происходит с возрастом [15]. Общий уровень гиалуроновой

кислоты (ГК) в дерме кожи с возрастом остается стабильным; однако эпидермальная ГК заметно снижается [Elsner P., Maibach H. I. Cosmeceuticals and Active Cosmetics: Drugs versus Cosmetics (2nd edn). Marcel Dekker: New York, 2005].

Заметная потеря фибриллин-позитивных структур, а также снижение содержания коллагена типа VII (Col-7) могут способствовать образованию морщин за счет ослабления связи между дермой и эпидермисом внешне стареющей кожи. Стареющая кожа, подвергающаяся воздействию солнечных лучей, характеризуется солнечным эластозом. Редкое распределение и снижение содержания коллагена в фотостареющей коже может быть связано с усилением деградации коллагена различными матриксными металлопротеиназами, сериновыми и другими протеазами независимо от производства одного и того же коллагена. В более взрослой коже коллаген выглядит неравномерным и дезорганизованным, соотношение Col-3 и Col-1 увеличивается, в значительной степени из-за потери Col-1. Известно, что общее содержание коллагена на единицу площади поверхности кожи снижается примерно на 1% в год [16]. Гликозаминогликаны (ГАГ) являются одними из основных компонентов кожного матрикса кожи, помогающих связывать воду. В фотостареющей коже ГАГ могут быть связаны с аномальным эластотическим материалом и, следовательно, не способны эффективно функционировать [17]. Следовательно, восстановление нормального уровня коллагена, эластина и гиалуроновой кислоты будет иметь важное значение для замедления процессов старения.

Дефекты митохондрий связаны с воспалительным фенотипом, что приводит к дальнейшей дисфункции митохондрий, способствуя порочному циклу [18]. Хроническое воспаление и истончение эпидермиса можно объяснить дисфункцией митохондрий, поскольку активация инфламмасом и гибель клеток являются признаками, которые, как известно, сопровождают поврежденные митохондрии [19]. Модулировать воспалительные процессы, в том числе в коже, и действовать как антиоксиданты, регулируя антиоксидантный сигнальный путь, способны *полиненасыщенные жирные кислоты* (ПНЖК) [20]. Митохондриальные мембраны имеют высокое содержание жирной докозагексаеновой кислоты (ДГК, омега-3 ПНЖК), и исследования показывают, что ДГК имеет решающее значение для синтеза аденозинтрифосфата путем окислительного фосфорилирования. ДГК снижает митохондриальный окислительный стресс и активность цитохром-С-оксидазы, одновременно повышая активность марганец-зависимой супероксид-дисмутазы [20]. Комбинированное назначение омега-6 ПНЖК (линолевая кислота и гамма-линоленовая кислота) с омега-3 ПНЖК (ЭПК [эйкозапентаеновая кислота] и ДГК) может уменьшить воспалительные процессы в коже [20]. ПНЖК обладают многочисленными полезными эффектами, борясь с большинством механизмов старения кожи: ПНЖК осуществляют поддержание барьерной функции, созревание и дифференцировку рогового слоя, образование ламеллярных телец, ингибирование провоспалительных эйкозаноидов, ингибирование цитокинов, подавление, ингибирование дегрануляции тучных клеток и модуляцию других иммунных клеток [21].

Для многочисленных физиологических процессов, связанных с поддержанием здоровья кожи, необходимы производство и использование энергии в клетках кожи. Производство

и клеточный уровень энергии в виде аденозинтрифосфата (АТФ) уменьшаются в процессе старения. Воздействие ультрафиолетового (УФ) излучения также быстро снижает уровень АТФ в клетках кожи. В совокупности как процесс старения, так и внешняя агрессия могут серьезно повлиять на снижение доступных энергетических резервов кожи.

L-карнитин действует как биокатализатор, облегчая перенос жирных кислот в митохондрии для метаболизма с образованием АТФ. [22]. Помимо своей критической роли в энергетическом метаболизме, L-карнитин проявляет антиоксидантные и антиапоптотические свойства. L-карнитин удаляет супероксидный анион-радикал и сильный окислитель перекись водорода. Кроме того, он удаляет гидроксильный радикал и предотвращает его образование. L-карнитин также увеличивает активность и экспрессию антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы и каталазы [23]. Благодаря своим антиоксидантным свойствам L-карнитин может защищать от повреждений кожи, вызванных как УФ-излучением, так и АФК.

Коэнзим Q10 (CoQ10, убихинон) – уникальный жирорастворимый антиоксидант, который вырабатывается de novo у животных [24]. Он противодействует процессам старения, улучшая функцию митохондрий, снижая окислительный стресс и защищая от окислительного повреждения. CoQ10 необходим для аэробной биоэнергетики и антиоксидантной защиты клеточных мембран и липопротеинов плазмы крови. CoQ10 является компонентом цепи переноса электронов в митохондриях и трансплазматического транспорта электронов через мембрану. CoQ10 также усиливает антиоксидантную активность витаминов и ферментов, таких как глутатион, супероксиддисмутазы и каталазы [25].

Витамин Е оказывает профилактическое действие на перекисное окисление липидов и другие радикальные окислительные процессы [26]. Этот витамин играет важную роль в поддержании целостности богатых липидами органелл, таких как мембраны [27]. В то время как β -токоферол в основном локализован во фракциях митохондрий, α -токоферол играет важную роль в поддержании целостности митохондрий [27].

Переработку клеточных антиоксидантов, включая коэнзим Q, витамины С и Е, глутатион, хелаты железа и меди обеспечивает **альфа-липовая кислота** (АЛК) [28]. АЛК, которая участвует во многих мультиферментных комплексах в митохондриях, необходима для метаболизма углеводов, белков и жиров и преобразования их в АТФ. АЛК является окислительно-восстановительным регулятором таких белков, как миоглобин, пролактин, фактор транскрипции ядерного фактора каппа-бета (NF- κ B) [29]. В литературе есть данные, доказывающие эффективность системного применения препаратов АЛК при лечении возраст-ассоциированных заболеваний кожи, опубликованные в т.ч. более 50 лет назад и показавшие способность АЛК улучшать обмен веществ в коже, способствовать восстановлению коллагена и т.д. [30]. Предполагается, что АЛК может способствовать элиминации поврежденного коллагена, оказывать превентивный эффект на процессы гликозилирования протеинов, которые предупреждают преждевременное старение и повреждение кожи [31]. АЛК может замедлить проявление старения лица [32, 33].

Нарушение регуляции гомеостаза **витамина D** связано с преждевременным старением, вызванным различными

клеточными процессами, включая окислительный стресс и клеточное старение. Различные исследования показали, что витамин D может ослаблять окислительный стресс и задерживать клеточное старение, улучшая в том числе митохондриальный гомеостаз, что делает этот витамин отличным кандидатом для замедления старения. Однако механизмы этих процессов еще не до конца изучены. Хотя витамин D не обладает активностью поглотителя свободных радикалов, как витамины Е или С, он повышает уровень основных белков для клеточного ответа, таких как фактор 2, связанный с ядерным фактором эритроида 2 (Nrf2), и антиоксидантных ферментов глутатионпероксидазы и редуктазы, среди прочих. С другой стороны, витамин D действует на митохондрии, по-видимому, способствуя энергосберегающему состоянию, способствуя слиянию, митофагии и биогенезу для общего обновления митохондрий, поддержания энергетического метаболизма и смягчения окислительного стресса [34].

Старение часто связано с дефицитом **магния** (Mg). Дефицит магния, помимо негативного влияния на путь производства энергии, необходимый митохондриям для выработки АТФ, также снижает пороговую антиоксидантную способность стареющего организма и его устойчивость к повреждению свободными радикалами. Магний также действует как антиоксидант против повреждения митохондрий свободными радикалами. Хронический дефицит магния приводит к чрезмерному производству свободных радикалов кислорода и хроническому вялотекущему воспалению [35]. Еще один незаменимый элемент в anti-age терапии – это **цинк**. Благодаря своей роли в делении и дифференциации клеток, запрограммированной гибели клеток, транскрипции генов, функционировании биомембран и, очевидно, множеству ферментативных активностей, цинк считается основным элементом, обеспечивающим правильное функционирование организма с самых первых эмбриональных стадий до последних периодов жизни [36].

Заключение

Механизмы старения до сих пор неясны, и поиск эффективного anti-age средства продолжается. Снижение окислительного стресса, удаление свободных радикалов и улучшение функции митохондрий могут быть надежными стратегиями для управления процессами старения.

Однако важно помнить, что низкие уровни АФК могут быть полезными и могут играть положительную роль в продолжительности жизни [37]. Выбор и введение дополнительно антиоксидантов должны происходить по показаниям, обеспечивая в первую очередь обогащение ежедневного рациона питания эссенциальными нутриентами, в том числе биологически активными добавками к пище [38].

Список литературы / References

1. López-Otin C., Blasco M. A., Partridge L., Serrano M., Kroemer G., Hallmarks of aging: An expanding universe. Cell. 2023; 186 (2): 243–278. ISSN 0092–8674, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.11.001>
2. Bjorksten J. The crosslinkage theory of aging. J. Am. Geriatr Soc. 1968; 16: 408–427.
3. Harman D. Free radical involvement in aging. Drugs Aging. 1993; 3: 60–80.
4. Effros RB. Roy Walford and the immunologic theory of aging. Immun Ageing. 2005; 2: 7.
5. Kruk PA, Rampino NJ, Bohr VA. DNA damage and repair in telomeres: relation to aging. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1995; 92: 258–262.
6. Warner HR, Sprott RL, Schneider EL, Butler RN. Modern biological theories of aging 1987.
7. Tower J. Programmed cell death in aging. Ageing Res Rev. 2015a; 23 (Pt A): 90–100.
8. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. J. Gerontol. 1956 Jul; 11 (3): 298–300. DOI: 10.1093/geronj/11.3.298. PMID: 13332224.
9. Harman D. The biologic clock: the mitochondria? Journal of the American Geriatrics Society. 1972; 20 (4): 145–147.
10. Napolitano G., Fasciolo G., Venditti P. Chapter 5 – Aging, mitochondrial dysfunctions, and vitamin E. Editor(s): Sergej M. Ostojic, Molecular Nutrition and Mitochondria, Academic Press, 2023. P. 131–165. ISBN 9780323902564, <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-90256-4.00025-4>

11. Farage MA, Miller KW, Elsner P, Maibach HI. Functional and physiological characteristics of the aging skin. *Aging Clin. Exp. Res.* 2008; 20 (3): 195–200.
12. Cevenini E, Invidià L, Lescai F, Salvio S, Tieri P, Castellani G, et al. Human models of aging and longevity. *Expert Opin Biol. Ther.* 2008; 8: 1393–405. DOI: 10.1517/14712598.8.9.1393
13. Farage, M.A., Miller, K.W., Maibach, H.I. (2017). *Degenerative Changes in Aging Skin*. In: Farage, M., Miller, K., Maibach, H. (eds) *Textbook of Aging Skin*. Springer, Berlin, Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-47398-6>
14. Reilly DM, Lozano J. Skin collagen through the lifstages: importance for skin health and beauty. *Plast Aesthet Res.* 2021; 8: 2. <http://dx.doi.org/10.20517/2347-9264.2020.153>
15. Papakonstantinou E, Roth M, Karakiulakis G. Hyaluronic acid: A key molecule in skin aging. *Dermatoendocrinol.* 2012 Jul 1; 4 (3): 253–8. DOI: 10.4161/derm.21923. PMID: 23467280; PMCID: PMC3583886.
16. Ganceviciene R, Liakou AI, Theodoridis A, Makrantonaki E, Zouboulis CC. Skin anti-aging strategies. *Dermatoendocrinol.* 2012 Jul 1; 4 (3): 308–19. DOI: 10.4161/derm.22804. PMID: 23467476; PMCID: PMC3583892.
17. Bernstein EF, Underhill CB, Hahn PJ, Brown DB, Uitto J. Chronic sun exposure alters both the content and distribution of dermal glycosaminoglycans. *Br. J. Dermatol.* 1996; 135: 255–62. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1996.tb01156.x
18. López-Aranda M.J., Riveiro-Naveira R.R., Vaamonde-García C., Valcárcel-Ares M.N., Mitochondrial dysfunction and the inflammatory response. *Mitochondrion.* 2013; 13: 106–118.
19. Missiroli S., Genovese I., Perrone M., Vezzani B., V.A.M. Vitto, C. Giorgi, The role of mitochondria in inflammation: from cancer to neurodegenerative disorders. *J. Clin. Med.* 2020; 9: 740.
20. Balić A, Vlačić D, Žužul K, Marinović B, Bukvić Mokos Z. Omega-3 Versus Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids in the Prevention and Treatment of Inflammatory Skin Diseases. *Int J. Mol. Sci.* 2020 Jan 23; 21 (3): 741. DOI: 10.3390/ijms21030741
21. Prokopenko E.V., Orlova S.V., Nikitina E.A., Vodolazkaya A.N., Balashova N.V., Pigareva Yu.A. The role of omega PUFAs in the comprehensive prevention and treatment of certain skin diseases. *Medical alphabet.* 2023; 8(5): 53–63. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-8-53-63>
22. Longo N, Frigeni M, Pasquelli M. Carnitine transport and fatty acid oxidation. *Biochim Biophys Acta.* 2016 Oct; 1863(10):2422–35. doi: 10.1016/j.bbamcr.2016.01.023. Epub 2016 Jan 29. PMID: 26828774; PMCID: PMC4967041.
23. Samir A, Salama, Hany H, Arab, Hany A, Omar, Hesham S, Gad, Gamil M, Abd-Allah, Ibrahim A, Moghrabi, Majed M, Al abarab, L-carnitine mitigates UVA-induced skin tissue injury in rats through downregulation of oxidative stress, p38/c-Fos signaling, and the proinflammatory cytokines. *Chemo-Biological Interactions.* 2018; 285: 40–47. ISSN0009-2797, <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.02.034>
24. Laredj L.N., Licitra F., Puccio H.M. (2014). The molecular genetics of coenzyme Q biosynthesis in health and disease. *Biochimie.* 100: 78–87. DOI: 10.1016/j.biochi.2013.12.006
25. López-Lluch G., Rodríguez-Aguilera J. C., Santos-Ocana C., Navas P. (2010). Is coenzyme Q a key factor in aging? *Mech. Ageing Dev.* 131: 225–235. DOI: 10.1016/j.mad.2010.02.003
26. Greene L.E., Lincoln R., Cosa G. Rate of lipid peroxyl radical production during cellular homeostasis unraveled via fluorescence imaging. *J. Am. Chem. Soc.* 2017; 139: 15801–15811.
27. Li X., May J.M. Location and recycling of mitochondrial α-tocopherol. *Mitochondrion.* 2003; 3: 29–38.
28. Moini H., Packer L., Saris N.-E.L. Antioxidant and prooxidant activities of allipoic acid and dihydrolipoic acid. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2002; 182: 84–90.
29. Fuchs J. In: *Lipoic Acid in Health and Disease*. CRC Press, 1997, pp. 504., Packer L., Witt E.H., Tritschler H. J. Alpha-lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radic. Biol. Med.* 1995; 19: 227–250.
30. Podda M., Zollner T.M., Grundmann-Kollmann M. et al. Activity of alpha-lipoic acid in the protection against oxidative stress in skin. *Curr. Probl. Dermatol.* 2001; 29: 43–51.
31. Thirunavukkarasu V., Nandhini A.T., Anuradha C.V. Fructose diet-induced skin collagen abnormalities are prevented by lipoic acid. *Exp. Diabetes. Res.* 2004; 5 (4): 237–44.
32. Perricone N. *The Wrinkle Cure, Chapter 6 (Alpha Lipoic Acid)*. P. 71–72. Warner Books., 2000
33. Mohamed El-Komy, Suzan Shalaby, Rehab Hegazy, Rania Abdel Hay, Saly Sherif, Ehab Bendas. Assessment of cubosomal alpha lipoic acid gel efficacy for the aging face: a single-blinded, placebo-controlled, right-left comparative clinical study. *J. Cosmet. Dermatol.* 2017 Sep; 16 (3): 358–363. DOI: 10.1111/jocd.12298. Epub 2016 Nov 22.
34. Emilio Sosa-Díaz, Estefani Yaquelin Hernández-Cruz, José Pedraza-Chaverri, The role of vitamin D on redox regulation and cellular senescence, *Free Radical Biology and Medicine.* 2022; 193 (1): 253–273. ISSN 0891-5849, <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.10.003>
35. Barbagallo M., Dominguez L.J. Chapter 16 – Magnesium, Oxidative Stress, and Aging Muscle, Editor(s): Victor R. Freedy, Aging, Academic Press, 2014. P. 157–166. ISBN 9780124059337, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-405933-7.00016-0>
36. Fabris N, Mocchegiani E. Zinc, human diseases and aging. *Aging (Milano).* 1995 Apr; 7 (2): 77–93. DOI: 10.1007/BF03324297. PMID: 7548268.
37. Lee SJ, Hwang AB, Kenyon C. Inhibition of respiration extends C. elegans life span via reactive oxygen species that increase HIF-1 activity. *Curr Biol.* 2010; 20: 2131–2136.
38. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud C. Antioxidant supplements and mortality. *Curr Opin Clin. Nutr. Metab. Care.* 2014; 17: 40–44.

Статья поступила / Received 01.07.24
Получена после рецензирования / Revised 07.08.24
Принята в печать / Accepted 12.07.24

Сведения об авторах

Орлова Светлана Владимировна, д.м.н., проф., зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии, главный научный сотрудник^{1,2}. E-mail: orlova-sv@rudn.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591

Прокопенко Елена Валерьевна, врач-эндокринолог, диетолог, руководитель отдела развития и сопровождения медицинских информационных систем и сервисов⁴. E-mail: elvprokopenko@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3811-9459

Никитина Елена Александровна, к.м.н., доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии¹, научный сотрудник², эксперт Методического аккредитационно-симуляционного центра⁵. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333

Батышева Татьяна Тимофеевна, д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, директор², глав. внештатный детский специалист невролог ДЗМ, глав. внештатный детский специалист по медицинской реабилитации МЗ РФ, зав. кафедрой неврологии, физической, реабилитационной медицины и психологии детского возраста¹. ORCID: 0000-0003-0928-2131

Балашова Наталья Валерьевна, к.б.н., доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии¹, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики факультета усовершенствования врачей³. E-mail: BalashovaN77@mail.ru. SPIN: 2355-6837. Author ID: 832745. ORCID: 0000-0002-0548-3414

Алексеева Марина Валерьевна, к.м.н., зам. директора по организационно-методической работе². ORCID: 0000-0001-8448-8493

Водолазкая Ангелина Николаевна, врач-диетолог. E-mail: drvodolazkaya@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5203-1082

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН), Москва, Россия

² ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы», Россия

³ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», Москва, Россия

⁴ ООО «ИНВИТРО», Москва, Россия

⁵ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Автор для переписки: Орлова Светлана Владимировна. E-mail: rudn_nutr@mail.ru

Для цитирования: Орлова С.В., Прокопенко Е.В., Никитина Е.А., Батышева Т.Т., Балашова Н.В., Алексеева М.В., Водолазкая А.Н. Роль природных антиоксидантов и ингибиторов ферментов в профилактике старения кожи. *Медицинский алфавит.* 2024; (16): 8–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-16-8-12>

About authors

Orlova Svetlana V., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Dietetics and Clinical Nutritology, Chief Researcher^{1,2}. E-mail: rudn_nutr@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591

Prokopenko Elena V., endocrinologist, dietitian⁴. E-mail: elvprokopenko@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3811-9459

Nikitina Elena A., PhD Med, associate professor at Dept of Dietetics and Clinical Nutrition¹, Research Fellow², Expert of the Methodological Accreditation and Simulation Center⁵. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333

Batyshova Tatyana T., DM Sci (habil.), director², head, freelance pediatric specialist neurologist at Dept of Healthcare, head, freelance children's specialist in medical rehabilitation of the Ministry of Health of the Russian Federation, head of Dept of Neurology, Physical, Rehabilitation Medicine and Childhood Psychology¹, Honored Doctor of the Russian Federation. ORCID: 0000-0003-0928-2131

Balashova Natalya V., PhD Bio Sci, assistant professor at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics of the Faculty of Advanced Training of Doctors³, assistant professor at Dept of Dietetics and Clinical Nutritology¹. E-mail: BalashovaN77@mail.ru. SPIN: 2355-6837. Author ID: 832745. ORCID: 0000-0002-0548-3414

Alekseeva Marina V., PhD Med, deputy director for Organizational and Methodological Work². ORCID – 0000-0001-8448-8493

Vodolazkaya Angelina N., dietitian. E-mail: drvodolazkaya@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5203-1082

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University), Moscow, Russia

² Scientific and Practical Center for Pediatric Psychoneurology of the Moscow Department of Health, Russia

³ Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirsky, Moscow, Russia

⁴ «INVITRO» LLC, Moscow, Russia

⁵ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Corresponding author: Orlova Svetlana V. E-mail: rudn_nutr@mail.ru

For citation: Orlova S.V., Prokopenko E.V., Nikitina E.A., Batysheva T.T., Balashova N.V., Alekseeva M.V., Vodolazkaya A.N. The role of natural antioxidants and enzyme inhibitors in the prevention of skin aging. *Medical alphabet.* 2024; (16): 8–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-16-8-12>



Информация о компании Nature's Bounty

Nature's Bounty – профессиональный бренд, производящий нутриенты высокого качества на протяжении более 50 лет.

Продукты Nature's Bounty – это оптимально сбалансированные формулы, новейшие технологии производства и натуральные ингредиенты.

Производственные мощности Nature's Bounty соответствуют международным стандартам GMP. Продукция представлена в аптеках.

Официальный сайт компании **www.naturesbounty.ru**

Фитонутриенты в комплексной диетотерапии алкогольной болезни печени и неалкогольной жировой болезни печени

С. В. Орлова^{1,2}, А. Н. Водолазкая³, О. И. Тарасова¹, Е. А. Никитина^{1,2,5}, Е. В. Прокопенко⁶,
Н. В. Балашова^{1,3}, И. С. Миносян¹, В. В. Уразов¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН), Москва, Россия

² ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы», Россия

³ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», Москва, Россия

⁴ Австрийская клиника микронутриентной терапии Biogena, Москва, Россия

⁵ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

⁶ ООО «ИНВИТРО», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Серьезную проблему общественного здравоохранения с разными эпидемиологическими профилями представляют собой как алкогольная болезнь печени (АБП), так и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Долгосрочной целью лечения хронического гепатоза является предотвращение прогрессирования цирроза и/или рака печени и в итоге продление выживаемости и качество жизни пациентов. Большим потенциалом в оптимизации терапевтического воздействия у таких пациентов обладают фитодобавки, содержащие лекарственные растения, такие как расторопша пятнистая, трифала, имбирь и растения рода Филлантус.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: алкогольная болезнь печени (АБП), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), фитокомплекс, расторопша пятнистая, трифала, имбирь и растения рода Филлантус.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Публикация выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства РУДН.

Phytonutrients in complex diet therapy for alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease

S. V. Orlova^{1,2}, A. N. Vodolazkaya³, O. I. Tarasova¹, E. A. Nikitina^{1,2,5}, E. V. Prokopenko⁶,
N. V. Balashova^{1,3}, I. S. Minosyan¹, V. V. Urazov¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia n.a. Patrice Lumumba (RUDN University), Moscow, Russia

² Scientific and Practical Center for Pediatric Psychoneurology of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

³ Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

⁴ Austrian Clinic of Micronutrient Therapy Biogena, Moscow, Russia

⁵ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

⁶ "INVITRO" Limited Liability Company, Moscow, Russia

SUMMARY

Alcoholic liver disease (ALD) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) are serious health problems with different epidemiological profiles. The long-term goal of treating chronic hepatosis is to prevent the progression of cirrhosis and/or liver cancer and prolong survival and patient's quality of life. Herbal supplements containing medicinal plants, such as milk thistle, triphala, ginger and plants of the genus Phyllanthus, have great potential in optimizing the therapeutic effect in such patients.

KEYWORDS: alcoholic liver disease (ALD), non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), phytocomplex, Milk Thistle, Triphala, Ginger and plants of the genus Phyllanthus

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

The publication was supported by the RUDN Strategic Academic Leadership Program.

Введение

Заболевания печени представляют собой серьезную проблему общественного здравоохранения во всем мире, причем как алкогольная болезнь печени (АБП), так и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) вносят существенный вклад в долю заболеваемости и смертности населения.

АБП является общепризнанным распространенным заболеванием печени, тогда как НАЖБП вызывает большую озабоченность в связи с растущей распространенностью ожирения и метаболического синдрома. У 25–30% жителей развитых стран диагностируют неалкогольную жировую болезнь печени, что представляет собой самое частое

хроническое заболевание среди патологий печени [1]. В России у пациентов амбулаторного профиля распространенность НАЖБП составила 37,3 %. [2]. В зависимости от метода диагностики, возраста, пола и этнической принадлежности [3] частота НАЖБП среди взрослого населения может варьировать от 17 до 46 %.

Данные о распространенности различных форм АБП во всем мире ограничены из-за редкого обращения этой группы пациентов в медицинские учреждения на ранних стадиях развития заболевания. [4]. Распространенность компенсированного алкогольного цирроза печени эпидемиологами оценивается в 23,6 млн человек, а декомпенсированного – 2,46 млн человек [5]. Учитывая, что во всем мире потребление алкоголя на душу населения выросло с 5,5 литра в 2005 году до 6,4 литра в 2016 году и, по прогнозам, увеличится до 7,6 литра в 2030 году [6], можно предполагать существенный рост распространенности АБП.

По данным Всемирной организации здравоохранения, употребление алкоголя приводит к смерти и инвалидности на относительно раннем этапе жизни. Среди людей в возрасте от 20 до 39 лет примерно 13,5 % всех случаев смерти связаны с употреблением алкоголя, тогда как общая смертность от причин, связанных с алкоголем, составляет около 5 % [5, 7]. В России же смертность, связанная с данной причиной, составляет более 20 % [8, 9].

Основные понятия

НАЖБП – это метаболическое расстройство, характеризующееся накоплением жира в печени, что может привести к воспалению, фиброзу и циррозу печени. Основными факторами риска НАЖБП являются ожирение, диабет 2 типа, инсулинорезистентность и метаболический синдром. Частота НАЖБП у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) и ожирением варьирует от 70 до 100 %. [10]. При этом НАЖБП встречается у 7 % лиц с нормальной массой тела [11].

НАЖБП имеет многофакторный патогенез, включающий такие процессы, как инсулинорезистентность (ИР), липотоксичность, воспаление, дисбаланс цитокинов и адипокинов, активация врожденного иммунитета и дисбаланс микробиоты, воздействие экологических и генетических факторов [12–14].

На фоне генетической предрасположенности влияние таких факторов, как бактериальные липополисахариды (ЛПС), усиление окислительного стресса, будет приводить к развитию жирового гепатоза. ЛПС образуются в результате чрезмерного роста грамотрицательных бактерий и перемещаются в основном в результате повышенной кишечной проницаемости. Оксидативный стресс усиливается при НАЖБП как вследствие перепроизводства активных форм кислорода (АФК) и нехватки эндогенных молекул антиоксидантов, так и благодаря взаимодействию между ЛПС и системой Toll-подобного рецептора 4 (TLR 4) [15].

Факторы риска АБП включают злоупотребление алкоголем, генетическую предрасположенность и коинфекцию вирусами гепатита. Повреждение паренхимы печени и возникновение собственно алкогольной болезни печени проявляется в виде стеатоза, алкогольного гепатита (АГ), фиброза и/или цирроза печени [16].

Диетотерапия при АБП и НАЖБП

Долгосрочной целью лечения хронического гепатоза является предотвращение прогрессирования цирроза и/или рака печени и в конечном итоге продление выживаемости и качество жизни пациентов.

Диетические изменения остаются ключевым и наиболее эффективным физиологическим средством контроля веса и предупреждения развития и коррекции НАЖБП. У пациентов с НАЖБП целью диетотерапии является снижение содержания жира в печени. Базовыми подходами являются: гипокалорийная диета [17–19], уменьшение содержания в рационе легких углеводов (сахаров и рафинированных углеводов) и/или уменьшение содержания жиров. Выраженность эффекта зависит от процента снижения жировой массы. К гипокалорийным относятся диеты, в которых ежедневная калорийность питания снижена на ≥ 500 ккал/день от физиологической потребности [17].

Есть данные, показывающие, что средиземноморская диета уменьшает стеатоз печени у лиц с ожирением даже без снижения массы тела [20]. Эта диета содержит большое количество оливкового масла, овощей, фруктов и орехов, бобовых, цельнозерновых, рыбы и морепродуктов и характеризуется низким содержанием красного мяса, обработанных пищевых продуктов, сахара и рафинированных углеводов.

Результаты эффективного терапевтического влияния средиземноморской диеты на течение НАЖБП подтверждены в систематических обзорах [21, 22].

Потеря веса $>5\%$ необходима для уменьшения содержания жира в печени, 7–10 % – для снижения воспаления и $>10\%$ – для влияния на фиброз, хотя даже менее значительное похудение ассоциировано с положительным эффектом [18].

Пациентам с НАЖБП без ожирения рекомендована умеренная потеря веса (3–5 %) для достижения ремиссии заболевания [23].

При любой диете рекомендуется уменьшить содержание алкоголя, фруктозы, насыщенных жиров, сладостей, сладких напитков, ультра-обработанных продуктов [24].

Всем пациентам рекомендуется высокое потребление продуктов, богатых пищевыми волокнами, которые поддерживают кишечную микробиоту и восстанавливают моторику кишечника, что благоприятно влияет на течение заболеваний обмена веществ [25].

К сожалению, около 40 % пациентов не придерживается мероприятий, направленных на снижение веса [26].

Если говорить о диетических подходах при АБП, то значимой проблемой таких пациентов является нутритивная недостаточность. Недостаточность поступления микро-, макроэлементов и питательных веществ отмечается у абсолютного большинства больных, злоупотребляющих алкоголем, что усугубляет течение и ухудшает прогноз заболевания. Пациентам с АБП важным компонентом диетотерапии является адекватное поступление питательных веществ [27, 28]. Энергетическая ценность диеты должна быть не менее 2000 ккал в сутки, с достаточным количеством витаминов (в составе продуктов или добавок). По-прежнему не рекомендуется избыточное

потребление насыщенных жиров и легко усваиваемых углеводов. Достаточным потреблением белка можно считать дозу не менее 1–1,5 грамма на килограмм идеальной массы тела в сутки [29]. Рекомендуется добавлять в рацион липотропные продукты, способствующие оттоку желчи (овсяная и гречневая крупы, изделия из творога, нежирные сорта рыбы) [16].

Фитонутриенты

Наряду с питанием важным фактором в нормализации состояния пациентов с АБП и НАЖБП выступают лекарственные травы. Фитотерапия имеет многовековую историю и отличается рядом преимуществ перед фармакотерапией. В качестве вспомогательных средств, оказывающих гепатопротекторное действие, повышающих устойчивость гепатоцитов к патологическим воздействиям, выступают фитодобавки растительного происхождения, содержащие флавоноиды, сапонины, витамины, ингибирующие перекисное окисление липидов, обладающие антигипоксической активностью.

Наиболее изученное растение с гепатопротективным действием – расторопша пятнистая (остропестро, *Silybum marianum* L.) – силибор, силимарин.

Активный комплекс расторопши представляет собой липофильный экстракт и состоит из трех изомеров. Силибин – компонент с наибольшей степенью биологической активности, составляет от 50 до 70% силимарина.

Силимарин действует как антиоксидант, снижая выработку свободных радикалов и перекисное окисление липидов, обладает антифиброзной активностью, ингибируя связывание токсинов с рецепторами клеточных мембран гепатоцитов.

Силимарин нейтрализует перекисное окисление липидов, вследствие чего предотвращается повреждение клеточных мембран гепатоцитов. Расторопша стимулирует синтез белков и фосфолипидов, в результате чего происходит стабилизация мембран и уменьшается их проницаемость [30].

Силибинин способствует повышению чувствительности тканей к инсулину [31–33], обладает противодиабетическим действием посредством регуляции сигнала рецептора γ , активируемого пролифератором пероксисом (PPAR- γ) [34].

При НАЖБП активность трансаминаз в сыворотке крови обычно не превышает верхнюю границу нормальных значений более чем в 4–5 раз. У большинства больных преобладает активность АЛТ. В случае преобладания активности АСТ соотношение АСТ/АЛТ, как правило, не превышает 1,3, но возрастает при выраженном фиброзе [35]. В клиническом плацебо-контролируемом исследовании с участием добровольцев с малоподвижным образом жизни и индексом массы тела (ИМТ) $\leq 34,9$ кг/м² прием комплексной биодобавки с включением силимарина смог снизить соотношение АСТ/АЛТ через 90 и 180 дней, тогда как все группы в исходное время демонстрировали повышенное соотношение $>2,20$. При этом коррекция рациона питания во время исследования не проводилась [36].

Другое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование показало, что применение более высоких, чем обычно, доз силимарина (420 и 700 мг) у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) без цирроза печени безопасно и хорошо переносится. [37]

Расторопши пятнистой плодов экстракт как средство выбора рекомендован для комплексного лечения пациентов с признаками НАЖБП – стеатозом печени и стеатогепатитом, особенно при сопутствующих токсических и лекарственных поражениях печени [16].

Широко известным и почитаемым политравным фитотерапевтическим средством, потенциально обладающим гепатопротективным действием, является трифала. Она состоит из высушенных плодов трех видов растений: *Embllica officinalis* (семейство *Euphorbiaceae*), *Terminalia bellerica* (семейство *Combretaceae*) и *Terminalia chebula* (семейство *Combretaceae*). Эти растения произрастают на Индийском субконтиненте. Экстракт трифалы богат рутином, флавоноидами и пектином. Описанные в литературе свойства трифалы делают ее потенциальным претендентом на применение при патологии печени. Трифала обладает антиоксидантным, противовоспалительным, иммуномодулирующим действиями, а также адаптогенным и цитопротективным, способствует улучшению пищеварения и поддержанию нормального веса тела, помогает поддерживать регулярный стул, очищает и тонизирует желудочно-кишечный тракт, обладает гастропротекторным свойством [38].

Важную роль в дисфункции кишечно-печеночной оси при жировом гепатозе играет дисбиоз кишечника, избыточный бактериальный рост и изменение проницаемости слизистой. Кишечный барьер и кишечная микробиота играют важную роль в повреждении печени и прогрессировании НАЖБП [39].

У пациентов с ожирением и пациентов с НАСГ имеется нарушение микрофлоры кишечника, в частности отмечается увеличение *Bacteroidetes* и снижение *Firmicutes* по сравнению со здоровыми людьми [40]. Бактериальный дисбиоз стимулирует воспаление в печени через Toll-подобные рецепторы (TLR) и активацию других рецепторов распознавания паттернов в купферовских клетках [41]. Известно, что фитохимические вещества трифалы, такие как кверцетин и галловая кислота, способствуют росту бифидобактерий и лактобацилл, одновременно подавляя рост патогенной микрофлоры [42–44]. А полифенолы, полученные из трифалы, такие как хебулиновая кислота, трансформируются микробиотой кишечника человека в метаболиты, такие как урוליтины, которые могут предотвратить окислительное повреждение тканей печени [45]. Биологическая активность трифалы вызывается кишечным микробиомом, создавая расширенный спектр и обилие противовоспалительных соединений.

Трифала обладает дозозависимой способностью нейтрализовать гидроксил, супероксид-анион и свободные радикалы оксида азота (исследование *in vivo*) [46]. А одним из механизмов повреждающего действия этанола на клетки печени является способность спирта и ацетальдегида генерировать чрезмерное образование свободных радикалов,

в том числе активных форм кислорода (АФК), что приводит к развитию и поддержанию на высоком уровне оксидативного стресса.

Исследования показали, что трифала способна повышать активность антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза, каталаза, глутатион S-трансфераза и глутатионпероксидаза.

Важную роль в печеночном фиброгенезе играют молекулярные триггеры фиброгенной активности звездчатых клеток печени (ЗКП), к которым относится гиперпродукция множества медиаторов воспаления, трифала показала себя многообещающим противовоспалительным средством. В одном исследовании трифала продемонстрировала лучшие или эквивалентные результаты по сравнению со стандартным лекарственным лечением по различным биохимическим показателям воспаления, в частности, наблюдалось снижение медиаторов воспаления, таких как ИЛ-17, ЦОГ-2 и рецептор-активатор ядерного фактора каппа-B (RANK), за счет ингибирования активации NF- κ B [47, 48]. В стимулированных липополисахаридами макрофагах воздействие трифалой подавляло выработку медиаторов воспаления, таких как ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, MCP-1, внутриклеточных свободных радикалов, воспалительных ферментов и высвобождение лизосомальных ферментов [49, 50]. При пероральном приеме 2500 мг/сут трифала не вызывала серьезных побочных эффектов у здоровых добровольцев. Более того, было обнаружено значительное улучшение по таким показателям, как уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП-X) у добровольцев на 35-й день и уровень сахара в крови – значимое снижение на 14-й и 35-й дни приема [51].

Таким образом, трифала является фитонутриентом с высоким потенциалом в комплексной терапии АБП и НАЖБП.

Еще одно растение издавна используется в народной медицине, в особенности для лечения хронических заболеваний печени, – это растение рода Филлантус амарус (*Phyllanthus amarus*), широко распространенное в тропических и субтропических странах.

Основные химические составляющие гетерогенны и содержат сложные лигнаны, такие как филлантин и гипофиллантин, алкалоиды, флавоноиды и гидролизующие дубильные вещества, терпены. Среди этих соединений наиболее глубоко изучена биологическая активность галловой кислоты, эллаговой кислоты, рутина и кверцетина [52].

Галловая кислота в составе экстракта филлантус амарус способствует нормализации метаболизма и контролю над массой тела, помогая в защите от ожирения и диабета 2 типа [53–56]. Галловая кислота обладает характеристиками сильного антиоксиданта и может защищать биологические клетки, ткани и органы от повреждений, вызванных окислительным стрессом, который улавливает и удаляет свободные радикалы, ослабляет гепатотоксическое действие ксенобиотиков [57].

Специалисты отмечают частое сочетание хронического гепатита С (HCV) и АБП. У пациентов с поражением печени на фоне злоупотребления алкоголем частота HCV-инфекции составляет более 40% [58]. При инфицировании вирусом гепатита С потребление алкоголя более 20 г в день увеличивает смертность в 2,5 раза [59].

Проведенные исследования дают основания рассматривать филлантус как многообещающий элемент комплексной терапии пациентов с хроническим вирусом гепатита В (HBV) [60–62]. В семи клинических исследованиях по приему филлантуса с участием 213 пациентов с хроническими носителями HBV средний уровень клиренса HBsAg составил 25,6%, а средний уровень сероконверсии HBsAg – 55,3% [63]. Однако только три из этих семи исследований были контролируемые, в них приняли участие 78, 22 и 16 пациентов. Объединенные результаты клинических исследований показывают, что терапия вирусных гепатитов филлантус плюс интерферон имеет более эффективное воздействие, чем один интерферон [64]. В исследованиях не сообщалось о серьезных побочных эффектах на фоне фитотерапии филлантусом. Исходя из этих данных можно предположить, что филлантус, обладая противовирусными свойствами, имеет высокий потенциал в терапии заболеваний печени.

Комбинация силимарина и *Phyllanthus amarus* показала синергический эффект в отношении гепатопротекции [65].

Употребление продуктов с противовоспалительными свойствами, таких как имбирь (*Zingiber officinale* Roscoe), может улучшить качество жизни пациентов с АБП и НАЖБП. Имбирь – растение, широко используемое и известное своими биологически активными соединениями. Особенно известны его антиоксидантные и противовоспалительные свойства [66].

Имбирь является одним из тщательно изученных диетических агентов, исследования его химических компонентов показали, что он содержит широкий спектр летучих и нелетучих соединений, их концентрация варьируется в зависимости от условий выращивания, температуры, сбора и обработки [67].

Считается, что аромат имбиря обусловлен наличием летучих веществ, таких как камфен, b-фелландрен, куркумин, цинеол, геранилацетат, терфинеол, терпены, борнеол и другие [68, 69].

Экспериментальные исследования показали, что имбирь обладает свойствами, которые способствуют ускорению процессов обмена веществ в организме. Активные компоненты имбиря, такие как гингерол и шогол, стимулируют термогенез, что приводит к повышению скорости метаболизма, способствует снижению избыточного веса [70, 71].

Из соединений гингеролов 6-гингерол является наиболее распространенным. Исследования противовоспалительного действия имбиря показали, что имбирь способен подавлять синтез простагландинов путем ингибирования ЦОГ-1, ЦОГ-2 и биосинтез лейкотриенов путем ингибирования 5-LOX [72, 73]. Известно, что фитохимические вещества имбиря эффективно снижают уровень провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL 1b, IL-6 и интерферон- γ), а 8-парадол и 8-шогол обладают сильным ингибирующим действием на фермент ЦОГ-2 (активность *in vitro*). Экспериментальные исследования показали, что потребление имбиря повышает уровень микросомального цитохрома P 450-зависимой арилгидроксилаза, поддерживают детоксикационную функцию печени [74].

Закключение

Как АБП, так и НАЖБП представляют собой серьезную проблему общественного здравоохранения с разными эпидемиологическими профилями. Эффективность терапевтического воздействия может быть расширена за счет применения лекарственных растений. Большой потенциал в этом направлении показывают такие растения, как расторопша пятнистая, трифала, имбирь и растения рода Филлантус.

Требуется дальнейшее изучение эффективности и безопасности этих растительных препаратов с учетом стадий и особенностей течения АБП и НАЖБП. В настоящее время фитокомплекс, имеющий такой состав, под названием Фортификат Гепато проходит клинические исследования на базе Центра изучения печени РУДН имени Патриса Лумумбы. Результаты проведенного исследования будут опубликованы в следующих номерах нашего журнала.

Список литературы / References

- Jichitu A., Bungau S., Stanescu A.M.A., Vesca C.M., Toma M.M., Bustea C., et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Comorbidities: Pathophysiological Links, Diagnosis, and Therapeutic Management. *Diagnostics (Basel)*. 2021; 11 (4): 689. DOI: 10.3390/diagnostics11040689
- Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Tikhonov I.N., Shirokova E.N., Bueverov A.O. et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016; 26 (2): 24–42. (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376.2016-26-2-24-42
- Vernon G., Baranova A., Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 274–285.
- Maev IV., Abdurakhmanov DT., Andreev DN., Dicheva DT. Alcoholic liver disease: State-of-the-art. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2014; 86 (4): 108–16.
- Aslam A., Kwo PY. Epidemiology and Disease Burden of Alcohol Associated Liver Disease. *J. Clin Exp Hepatol*. 2023; 13 (1): 8802. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2022.09.001>
- Manthey J. et al. Global alcohol exposure between 1990 and 2017 and forecasts until 2030: a modelling study. *Lancet*. 2019; 393: 2493–2502. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32744-2
- WHO. Alcohol. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/alcohol>
- Ritchie H., Roser M. Alcohol Consumption. Our World in Data Published online at OurWorldinData.org. 2018. Available at: <https://ourworldindata.org/alcohol-consumption>
- Zamyatnina E. The structure of directly related alcohol mortality in Russia from 2011 to 2021. *Demographic Review*. 2022; 9 (2): 102–118. (In Russ.). <https://doi.org/10.17323/demrevue.v9i2.16208>
- Nikonov EL., Aksenov VA. Current approaches to diagnosing and treating nonalcoholic fatty liver disease. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2018; 21 (3): 62–69. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed201831262>
- Younossi ZM., Stepanova M., Negro F., Hallaji S., Younossi Y., Lam B. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. *Medicine* 2012; 91: 319–327.
- Byrne C.D., Targher G. NAFLD: A multisystem disease. *J. Hepatol*. 2015; 62 (1S): S47–S64. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.012
- Fang Y.L., Chen H., Wang C.L., Liang L. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: from “two hit theory” to “multiple hit model”. *World J. Gastroenterol*. 2018; 24: 2974–83. DOI: 10.3748/wjg.v24.i27.2974
- Xian Y.P., Weng J.P., Xu F. NAFLD vs. NASH: shared features and potential changes in epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and pharmacotherapy. *Chin Med J*. 2020; 134: 8–19.
- Ferro D., Baratta F., Pastori D., Cocomello N., Colantoni A., Angelico F., Del Ben M. New Insights into the Pathogenesis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Gut-Derived Lipopolysaccharides and Oxidative Stress. *Nutrients*. 2020 Sep 10; 12 (9): 2762. DOI: 10.3390/nu12092762
- Clinical guidelines – Non-alcoholic fatty liver disease in adults – 2022–2023–2024 (11/11/2022). Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. Email resource: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/711_1 (date of access: 06/26/2024).
- European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol*. 2016; 64(6):1388–402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
- Vilar-Gomez E., Martinez-Perez Y., Calzadilla-Bertot L., Torres-Gonzalez A., Gra-Oramas B., Gonzalez-Fabian L. et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015; 149 (2): 367–78. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.005
- Tendler D., Lin S., Yancy W. S. Jr, Mavropoulos J., Sylvestre P., Rockey D. C. et al. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Dig Dis Sci*. 2007; 52 (2): 589–93. DOI: 10.1007/s10620-006-9433-5
- Ryan M.C., Itsiopoulos C., Thodis T., Ward G., Trost N., Hofferberth S., et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol*. 2013; 59 (1): 138–43. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.02.012
- Saeed N., Nadeau B., Shannon C., Tincopa M. Evaluation of Dietary Approaches for the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review. *Nutrients*. 2019; 11 (12): 3064. DOI: 10.3390/nu11123064
- Moosavian S.P., Arab A., Paknahad Z. The effect of a Mediterranean diet on metabolic parameters in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review of randomized controlled trials. *Clin Nutr ESPEN*. 2020; 35: 40–6. DOI: 10.1016/j.clnesp.2019.10.008
- Wong V.W., Wong G.L., Chan R.S., Shu S.S.-T., Cheung B.H.-K., Li L.S. et al. Beneficial effects of lifestyle intervention in non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol*. 2018; 69 (6): 1349–56. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.08.011
- Franque S.M., Marchesini G., Kautz A., Walmsley M., Damer R., Lazarus J.V., et al. Non-alcoholic fatty liver disease: A patient guideline. *JHEP Rep*. 2021; 3 (5): 100322. DOI: 10.1016/j.jhepr.2021.100322
- Zhao L., Zhang F., Ding X., Wu G., Lam Y.Y., Wang X., et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science*. 2018; 359 (6380): 1151–6. DOI: 10.1126/science.aaa5774
- Lemstra M., Bird Y., Nwankwo C., Rogers M., Moraros J. Weight loss intervention adherence and factors promoting adherence: a meta-analysis. *Patient Prefer Adherence*. 2016; 10: 1547–59. DOI: 10.2147/PPA.S103649
- Kaganov B.S., Sharafetdinov Kh. Kh. Therapeutic nutrition for diseases of the hepatobiliary system // *Questions of dietology*. 2015; 3 (5): 5–12.
- Shirokikh A.V., Vyalov S.S. Alcoholic steatosis and chronic alcoholic hepatitis: features of pathogenesis and treatment tactics // *Consilium Medicum. Gastroenterology*. (App.) 2013; (1): 21–27.
- Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Zharkova M.S. et al. Algorithms for diagnosis and treatment in hepatology: Reference materials. M.: MEDpress-inform. 2016. Pp. 43–54.
- Mathurin P., O'Grady J., Carithers R.L. et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data // *Gut*. 2011; 60: 255–260.
- Yao J., Zhi M., Gao X., Hu P., Li C., Yang X. Effect and the probable mechanisms of silibinin in regulating insulin resistance in the liver of rats with non-alcoholic fatty liver. *Braz. J. Med. Biol. Res*. 2013; 46: 270–277. DOI: 10.1590/1414-331X20122551
- Li H.B., Yang Y.R., Mo Z.J., Ding Y., Jiang W.J. Silibinin improves palmitate-induced insulin resistance in C2C12 myotubes by attenuating IRS-1/PI3K/Akt pathway inhibition. *Braz. J. Med. Biol. Res*. 2015; 48: 440–446. DOI: 10.1590/1414-331X20144238
- Federico A., Trappolere M., Tuccillo C., de Sio I., Di Leva A., Del Vecchio Blanco C., Loguercio C. A new silybin-vitamin E-phospholipid complex improves insulin resistance and liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Preliminary observations. *Gut*. 2006; 55: 901–902. DOI: 10.1136/gut.2006.091967
- Perschy-Wenzig E.M., Atanasov A.G., Malainer C., Noha S.M., Kunert O., Schuster D., Heiss E.H., Oberlies N.H., Wagner H., Bauer R. et al. Identification of Isosilybin A from milk thistle seeds as an agonist of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *J. Nat. Prod*. 2014; 77: 842–847. DOI: 10.1021/np400943b
- Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V. et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. Rus. J. Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2022; 32 (4). doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140
- Nehmi-Filho V., Santamarina AB, de Freitas JA, Trarbach EB, de Oliveira DR, Palacae-Berl F, de Souza E, de Miranda DA, Escamilla-Garcia A, Ofoch JP, Pessoa AFM. Novel nutraceutical supplements with yeast β -glucan, prebiotics, minerals, and Silybum marianum (silymarin) ameliorate obesity-related metabolic and clinical parameters: A double-blind randomized trial. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jan 27; 13: 1089938. DOI: 10.3389/fendo.2022.1089938. PMID: 36778595; PMCID: PMC9912840
- Navarro VJ, Belle SH, D'Amato M, Adfhal N, Brunt EM, Fried MW, Reddy KR, Wahed AS, Harrison S; Silymarin in NASH and C Hepatitis (SYNCH) Study Group. Silymarin in non-cirrhotics with non-alcoholic steatohepatitis: A randomized, double-blind, placebo controlled trial. *PLoS One*. 2019 Sep 19; 14 (9): e0221683. DOI: 10.1371/journal.pone.0221683
- Pulok K., Mukherjee et al. Clinical Study of ‘Triphala’ – A Well Known Phytomedicine from India. *IRANIAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS*. 2006; 5: 51–54.
- Paoletta G., Mandato C., Pierri L., Poeta M., Di Stasi M., Vajro P. Gut-liver axis and probiotics: their role in non-alcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol*. 2014; 20 (42): 15518–31. DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15518
- Plotnikova E. Yu., Gracheva T. Yu., Yerzhanova E. A. The role of intestinal microflora in the formation of non-alcoholic fatty liver disease. *The Attending Physician*. 2017; 2: 32–8.
- Zorn A.M., Wells J.M. Vertebrate endoderm development and organ formation. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2009; 25: 221–51. DOI: 10.1146/annurev.cellbio.042308.113344
- Carlsen MH, Halvorsen BL, Holte K, Bøhn SK, Dragland S, Sampson L, Willey C, Senoo H, Umezono Y, Sanada C, Barkmo I, Berhe N, Willett WC, Phillips KM, Jacobs DR Jr, Blomhoff R. The total antioxidant content of more than 3100 foods, beverages, spices, herbs and supplements used worldwide. *Nutr J*. 2010 Jan 22; 9: 3. DOI: 10.1186/1475-2891-9-3
- Yadav S, Gile S, Nilegaonkar S, Agte V. Effect of supplementation of micronutrients and phytochemicals to fructooligosaccharides on growth response of probiotics and *E. coli*. *Biofactors*. 2011 Jan-Feb; 37 (1): 58–64. DOI: 10.1002/biof.137
- Tabasco R., Sánchez-Patán F., Monagas M., Bartolomé B., Victoria Moreno-Arribas M., Peláez C., Requena T. Effect of grape polyphenols on lactic acid bacteria and bifidobacteria growth: resistance and metabolism. *Food Microbiol*. 2011 Oct; 28 (7): 1345–52. DOI: 10.1016/j.fm.2011.06.005
- Olenikov DN, Kashchenko NI, Chirkova NK. In Vitro Bioaccessibility, Human Gut Microbiota Metabolites and Hepatoprotective Potential of Chebulic Ellagitannins: A Case of Padma Hepaten® Formulation. *Nutrients*. 2015 Oct 13; 7 (10): 8456–77. DOI: 10.3390/nu7105406
- Jagetiá GC, Malagi KJ, Baliga MS, Venkatesh P, Veruva RR. Triphala, an ayurvedic rasayana drug, protects mice against radiation-induced lethality by free-radical scavenging. *J. Altern Complement Med*. 2004 Dec; 10 (6): 971–8. DOI: 10.1089/acm.2004.10.971

47. Rasool M, Sabina EP. Antiinflammatory effect of the Indian Ayurvedic herbal formulation Triphala on adjuvant-induced arthritis in mice. *Phytother Res.* 2007 Sep; 21 (9): 889–94. DOI: 10.1002/ptr.2183
48. Kalaiselvan S, Rasool M. Triphala exhibits anti-arthritis effect by ameliorating bone and cartilage degradation in adjuvant-induced arthritic rats. *Immunol Invest.* 2015; 44 (4): 411–26. DOI: 10.3109/08820139.2015.1017047
49. Kalaiselvan S, Rasool MK. Triphala herbal extract suppresses inflammatory responses in LPS-stimulated RAW 264.7 macrophages and adjuvant-induced arthritic rats via inhibition of NF- κ B pathway. *J. Immunotoxicol.* 2016 Jul; 13 (4): 509–25. DOI: 10.3109/1547691X.2015.1136010
50. Reddy DB, Reddy TC, Jyotsna G, Sharan S, Priya N, Lakshmiopathi V, Reddanna P. Chebulagic acid, a COX-LOX dual inhibitor isolated from the fruits of *Terminalia chebula* Retz., induces apoptosis in COLO-205 cell line. *J. Ethnopharmacol.* 2009 Jul 30; 124 (3): 506–12. DOI: 10.1016/j.jep.2009.05.022
51. Phetkate P, Kummalut T, Rinthong PO, Kietinun S, Sriyakul K. Study of the safety of oral Triphala aqueous extract on healthy volunteers. *J. Integr Med.* 2020 Jan; 18 (1): 35–40. DOI: 10.1016/j.joim.2019.10.002
52. Londhe J. S., Devasagayam T. P. A., Foo, L. Y., Ghaskadbi S. S. (2008). Antioxidant activity of some polyphenol constituents of the medicinal plant *Phyllanthus amarus* Linn. *Redox Report.* 13(5): 199–207. <https://doi.org/10.1179/135100008X308984>
53. Kahkeshani N, Farzaei F, Fotouhi M, Alavi SS, Bahramsoltani R, Naseri R, Momtaz S, Abbasabadi Z, Rahimi R, Farzaei MH, Bishayee A. Pharmacological effects of gallic acid in health and diseases: A mechanistic review. *Iran J. Basic Med Sci.* 2019 Mar; 22 (3): 225–237. DOI: 10.22038/ijbms.2019.32806.7897
54. Punithavathi VR, Stanely Mainzen Prince P, Kumar MR., Selvakumari C.J. Protective effects of gallic acid on hepatic lipid peroxide metabolism, glycoprotein components and lipids in streptozotocin-induced type II diabetic wistar rats. *J. Biochem Mol. Toxicol.* 2011; 25 (2): 68–76.
55. Ferk F., Kundi, M., Brath, H. et al. Gallic acid improves Health-associated biochemical parameters and prevents oxidative damage of DNA in type 2 diabetes patients: results of a placebo-controlled pilot study. *Mol Nutr Food Res.* 2018; 62 (4): 1700482.
56. Hsu CL, Yen GC. Effect of gallic acid on high fat diet-induced dyslipidaemia, hepatosteatosis and oxidative stress in rats. *Br. J. Nutr.* 2007; 98 (4): 727–735.
57. Choubey S, Varughese L, Kumar V, Beniwal V. Medicinal importance of gallic acid and its ester derivatives: a patent review. *Pharm Pat Anal.* 2015; 4: 305–315.
58. Bilalova A. R., Makashova V. V. Clinical and laboratory characteristics of chronic hepatitis and various cirrhosis of the liver. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2015; (2): 8–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2015-0-2-8-14>
59. Younossi Z, Henry L. Systematic review: patient-reported outcomes in chronic hepatitis C – the impact of liver disease and new treatment regimens. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 41 (6): 497–520. <https://doi.org/10.1111/apt.13090>
60. Thyagarajan SP, Subramanian S, Thirunakundari T, Venkateswaran PS, Blumberg BS: Effects of *Phyllanthus amarus* on chronic carriers of hepatitis B virus. *Lancet.* 1988; 2: 764–766.
61. Thyagrajan SP, Jayaram S, Valliammae T, Madangopalan N, Pal VG, Jayaraman K: *Phyllanthus amarus* and hepatitis B. *Lancet.* 1990; 336: 949–950.
62. Thyagarajan SP, Jayaram S, Panneseelam A. et al.: Effect of *Phyllanthus amarus*, an Indian medicinal plant on healthy carriers of hepatitis B virus. *Results of six clinical trials.* *Indian J. Gastroenterol.* 1999; 18 (Suppl 1): S26.
63. Thyagrajan SP, Jayaram S, Gopalakrishnan V, Han R, Jayakumar P, Sripathi MS: Herbal medicines for liver diseases in India. *J. Gastroenterol Hepatol.* 2002; 17: S370–S376.
64. Liu J, Lin H, McIntosh H: Genus *Phyllanthus* for chronic hepatitis B virus infection: a systematic review. *J. Viral. Hepat.* 2001;8: 358–366.
65. Yadav NP, Pal A, Shanker K, Bawankule DU, Gupta AK, Darokar MP, S Khanuja SP. Synergistic effect of silymarin and standardized extract of *Phyllanthus amarus* against CCl₄-induced hepatotoxicity in *Rattus norvegicus*. *Phytomedicine.* 2008 Dec; 15 (12): 1053–61. DOI: 10.1016/j.phymed.2008.08.002
66. Raghavendra Haniadka, Elroy Saldanha, Venkatesh Sunita et al. A review of the gastroprotective effects of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) *Food Funct.* 2013; 4: 845–855 \$. DOI: 10.1039/c3fo30337c
67. Vasala P. A. Ginger, in *Handbook of Herbs and Spices* / ed. K. V. Peter. 2004; 1.
68. Govindarajan V. S. Ginger – chemistry, technology, and quality evaluation: part 1. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 1982; 17: 1–96.
69. Govindarajan V. S. Ginger – chemistry, technology, and quality evaluation: part 2. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 1982; 17: 189–258.
70. Mao QQ, Xu XY, Cao SY, Gan RY, Corke H, Beta T, Li HB. Bioactive Compounds and Bioactivities of Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe). *Foods.* 2019 May30; 8 (6): 185. DOI: 10.3390/foods8060185
71. Suk S., Kwon, G.T., Yang, S. et al. Gingerenone A, a polyphenol present in ginger, suppresses obesity and adipose tissue inflammation in high-fat diet-fed mice. *Mol. Nutr. Food Res.* 2017; 61: 1700139.
72. Srivastava K. C. Effects of aqueous extracts of onion, garlic and ginger on platelet aggregation and metabolism of arachidonic acid in the blood vascular system: in vitro study. *Prostaglandins, Leukotrienes Med.* 1984; 13: 227–235.
73. Grazanna R., Lindmark L., Frondoza C. G. Ginger – an herbal medicinal product with broad anti-inflammatory actions. *J. Med. Food.* 2005; 8: 125–132.
74. Nirmala K., Prasanna Krishna T., Polasa K. Modulation of xenobiotic metabolism in ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) fed rats. *Int. J. Nutr. Metab.* 2010; 2: 56–62.

Статья поступила / Received 02.07.24
Получена после рецензирования / Revised 08.07.24
Принята в печать / Accepted 10.07.24

Сведения об авторах

Орлова Светлана Владимировна, д.м.н., проф., зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии, главный научный сотрудник^{1,2}. E-mail: orlova-sv@rudn.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591

Водолазкая Ангелина Николаевна, врач-диетолог⁴. E-mail: drvodolazkaya@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5203-1082

Тарасова Ольга Ивановна, к.м.н., доцент, директор центра изучения печени им. проф. П. П. Огурцова, доцент кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и КЛА¹. E-mail: tarasova_oi@pfur.ru. ORCID: 0000-0001-6376-8189

Никитина Елена Александровна, к.м.н., доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии¹, научный сотрудник², эксперт методического аккредитационно-симуляционного центра⁵. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333

Балашова Наталья Валерьевна, к.б.н., доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии¹, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики факультета усовершенствования врачей³. E-mail: BalashovaN77@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0548-3414

Прокопенко Елена Валерьевна, врач-эндокринолог, диетолог, руководитель отдела развития и сопровождения медицинских информационных систем и сервисов⁵. E-mail: elvprokopenko@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3811-9459

Миносян Илона Сергеевна, б/з, б/с, врач-гастроэнтеролог центра изучения печени им. проф. П. П. Огурцова КДЦ, аспирант кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и КЛА¹. E-mail: 1142220093@rudn.ru. ORCID: 0009-0006-1327-1557

Уразов Виктор Васильевич, директор Института восточной медицины¹. E-mail: urazov-vv@rudn.ru

About authors

Orlova Svetlana V., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Dietetics and Clinical Nutritionology, Chief Researcher^{1,2}. E-mail: rudn_nutr@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591

Vodolazkaya Angelina N., dietitian³. E-mail: drvodolazkaya@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5203-1082

Tarasova Olga I. PhD Med, associate professor, director of the Center for the Study of the Liver named after Prof. P. P. Ogorstov, Associate Professor of Dept of Hospital Therapy with courses in Endocrinology, Hematology and Clinical Diagnostics¹. E-mail: tarasova_oi@pfur.ru. ORCID: 0000-0001-6376-8189

Nikitina Elena A., PhD Med, associate professor of Dept of Dietetics and Clinical Nutrition¹, research fellow², expert of the Methodological Accreditation and Simulation Center⁵. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333

Balashova Natalya V., PhD Bio Sci, assistant professor at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics of the Faculty of Advanced Training of Doctors³, assistant professor at Dept of Dietetics and Clinical Nutritionology¹. E-mail: BalashovaN77@mail.ru. SPIN: 2355-6837. Author ID: 832745. ORCID: 0000-0002-0548-3414

Prokopenko Elena V., endocrinologist, dietitian, Project Manager of Medical Dept². E-mail: elvprokopenko@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3811-9459

Minosyan Ilona S., b/c, b/c, gastroenterologist at the Prof. P. P. Ogorstov Center for Liver Studies, CDC RUDN University, postgraduate student of Dept of Hospital Therapy with courses in Endocrinology, Hematology and Clinical Diagnostics¹. E-mail: 1142220093@rudn.ru. ORCID: 0009-0006-1327-1557

Urazov Victor V., director of the Institute of Oriental Medicine¹. E-mail: urazov-vv@rudn.ru

¹ Peoples' Friendship University of Russia n.a. Patrice Lumumba (RUDN University), Moscow, Russia

² Scientific and Practical Center for Pediatric Psychoneurology of the Moscow Department of Health, Russia

³ Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirsky, Moscow, Russia

⁴ Austrian Clinic of Micronutrient Therapy Biogena, Moscow, Russia

⁵ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

⁶ "INVITRO" Limited Liability Company, Moscow, Russia

Corresponding author: Orlova Svetlana V. E-mail: rudn_nutr@mail.ru

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН), Москва, Россия

² ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы», Россия

³ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», Москва, Россия

⁴ Австрийская клиника микронутриентной терапии Biogena, Москва, Россия

⁵ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

⁶ ООО «ИНВИТРО», Москва, Россия

Автор для переписки: Орлова Светлана Владимировна. E-mail: rudn_nutr@mail.ru

Для цитирования: Орлова С. В., Водолазкая А. Н., Тарасова О. И., Никитина Е. А., Прокопенко Е. В., Балашова Н. В., Миносян И. С., Уразов В. В. Фитонутриенты в комплексной диетотерапии алкогольной болезни печени и неалкогольной жировой болезни печени. *Медицинский алфавит.* 2024; (16): 13–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-16-13-18>

For citation: Orlova S. V., Vodolazkaya A. N., Tarasova O. I., Nikitina E. A., Prokopenko E. V., Balashova N. V., Minosyan I. S., Urazov V. V. Phytonutrients in complex diet therapy for alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease. *Medical alphabet.* 2024; (16): 13–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-16-13-18>



Роль рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом, при метаболических заболеваниях

Р. И. Алексеева¹, Х. Х. Шарафетдинов^{1,2,3}, О. А. Плотникова¹,
В. В. Пилипенко¹, Е. Ю. Сорокина¹

¹ ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва, Россия

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель: проанализировать и обобщить данные литературы о влиянии рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR), на кардиометаболические показатели при хронических неинфекционных заболеваниях, включая сахарный диабет 2 типа (СД2).

Материалы и методы: проведен комплексный поиск в электронных базах данных, в том числе PubMed/Medline, Web of Science, Scopus, о роли рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом на кардиометаболические показатели при метаболических заболеваниях.

Результаты: показана актуальность исследований идентификации структурных детерминант, ответственных за связывание и активацию PPAR. Их вклад особенно актуален в характеристике и оптимизации новых модуляторов PPAR различного происхождения с учетом их профилей активности, селективности и безопасности. Идентификация известных агонистов PPAR, обнаруженных в продуктах питания, вносит потенциальный вклад в комплексное лечение пациентов СД2. Рецепторы PPAR играют ключевую роль в метаболизме липидов и гомеостазе глюкозы, а также в профилактике и лечении метаболических заболеваний.

Заключение: дальнейшие исследования по изучению роли агонистов PPAR различных изоформ открывают новые перспективы с использованием диетических и лекарственных методов лечения при ряде метаболических заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом; сахарный диабет 2 типа, хронические неинфекционные заболевания.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

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

The role of peroxis proliferator-activated receptors in metabolic diseases

R. I. Alekseeva¹, Kh. Kh. Sharafetdinov^{1,2,3}, O. A. Plotnikova¹,
V. V. Pilipenko¹, E. Yu. Sorokina¹

¹ Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

³ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

SUMMARY

Aim: to analyze and summarize literature data on the effect of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) on cardiometabolic parameters in chronic non-infectious diseases, including type 2 diabetes mellitus.

Materials and methods: a comprehensive search was conducted in electronic databases, including PubMed/Medline, Web of Science, Scopus, on the role of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) on cardiometabolic parameters in type 2 diabetes mellitus.

Results: the relevance of research into the identification of structural determinants responsible for the binding and activation of PPAR is shown. Their contributions are particularly relevant in the characterization and optimization of new PPAR modulators of different origins, taking into account their activity, selectivity and safety profiles. Identification of known PPAR agonists found in foods makes a potential contribution to the comprehensive treatment of patients with type 2 diabetes. PPAR receptors play a key role in lipid metabolism and glucose homeostasis, as well as in the prevention and treatment of metabolic diseases.

Conclusion: further research on the role of PPAR agonists of various isoforms opens up new perspectives with the use of dietary and drug therapies in a number of metabolic diseases.

KEYWORDS: peroxisome proliferator-activated receptors; type 2 diabetes mellitus, chronic noncommunicable diseases.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Financing. Research work on the preparation of the manuscript was carried out at the expense of the state budget for the implementation of the state assignment for research.

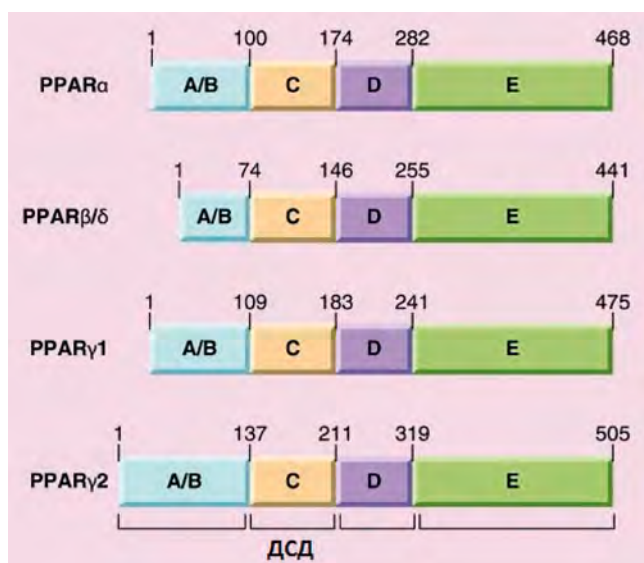


Рисунок 1. Схематическое изображение основных доменов PPAR [цитировано по Han L.]

Введение

Сахарный диабет 2 типа (СД2) – метаболическое заболевание, обусловленное взаимодействием генетических факторов и факторов окружающей среды [1–2]. Исследования генетических вариаций и ассоциаций являются эффективным инструментом для изучения многофакторных взаимодействий и обеспечения всесторонней протекции и лечения метаболических заболеваний.

К настоящему времени появляется все больше данных о роли рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptor – PPAR), в развитии метаболических заболеваний, включая СД2 [3]. PPAR представляет собой ядерные рецепторы, которые принимают участие в регуляции ряда воспалительных и иммунных процессов, метаболизме пищевых веществ и энергетическом гомеостазе; выполняют разнообразные физиологические функции, включая развитие и дифференцировку клеток. Изучение молекулярных механизмов, с помощью которых функционируют рецепторы PPAR, позволит контролировать их активность при ряде метаболических заболеваний. Учитывая роль ядерных рецепторов в работе иммунной системы и воспалении [4], становится очевидным потенциал ядерных рецепторов как универсальной мишени при лечении хронических неинфекционных заболеваний (ХНЗ), тесно ассоциированных с субклиническим воспалением (ожирение, СД2, сердечно-сосудистые заболевания – ССЗ).

В настоящее время известны три изоформы PPAR: PPAR-α, γ и β/δ, и они играют важную роль в качестве регуляторов глюкозы, метаболизма липидов и энергетического гомеостаза. PPAR-α могут активироваться природными лигандами, включая насыщенные, мононенасыщенные и полиненасыщенные жирные кислоты и их метаболиты. Синтетические агонисты рецепторов PPAR-α (фибраты) и агонисты PPAR-γ (тиазолидиндионы) используются для коррекции гипертриглицеридемии и лечения СД2 соответственно. Воздействие на PPAR может приводить к влиянию на митохондриальный и энергетический метаболизм,

но лекарственные препараты, воздействующие на данную изоформу рецепторов, пока недоступны. В настоящее время активно изучаются лекарственные препараты – агонисты рецепторов PPAR при лечении метаболических заболеваний, включая дислипидемию и СД2, воспалительные/аутоиммунные, неврологические заболевания, а также некоторые виды рака. Используя полученные данные, Lin Y. и соавт. [5] сходятся во мнении, что необходимы фундаментальные исследования для выяснения молекулярных механизмов избирательного действия PPAR. Структуру PPAR изучали Han L. и соавт. [6], схематическое изображение основных доменов рецептора представлено на *рисунке 1*.

Ядерные рецепторы – PPAR-α, PPAR-β/δ и PPAR-γ – построены по одному принципу и содержат ряд доменов. Структура рецепторов представлена на *рисунке 1* и включает лиганд-независимый домен трансаактивации (или домен A/B); ДНК-связывающий домен PPAR (ДСД), который способствует связыванию рецептора с ДНК в промоторной области генов-мишеней; домен D действует как сайт стыковки для кофакторов, а также соединяет ДСД с лиганд-связывающим доменом (E); концевой домен E, который отвечает за специфичность лиганда и является местом связывания коактиваторов и корепрессоров.

Рецепторы PPAR активно изучаются в гепатологической и кардиологической практике. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее распространенным заболеванием печени. Заболевание является частой причиной трансплантации печени с риском рецидива заболевания даже после трансплантации. Клинические данные Devan A. R. и соавт. [7] показали аномально измененную экспрессию различных изоформ рецепторов, активируемых PPAR (PPAR-α/γ/δ) при НАЖБП. Показана также их роль в развитии инсулинорезистентности, образовании активных форм кислорода, накоплении липидов в печени. Также широко изучается роль PPAR в кардиологической практике. Например, у типичного блокатора ангиотензиновых рецепторов с высоким профилем безопасности и фармакокинетики, широко используемого в терапевтической практике в качестве гипотензивного лекарственного препарата (телмисартана), есть дополнительная точка воздействия – он является агонистом PPAR-γ/α. Телмисартан показал свое плеiotропное действие в коррекции нарушений углеводного обмена/инсулинорезистентности: использование телмисартана приводит к снижению уровня глюкозы и атерогенных липидов крови, восстанавливает чувствительность к инсулину, а также способствует уменьшению жира в печени при НАЖБП [7].

Транскрипционное функционирование PPAR представлено на *рисунке 2*.

Так, PPAR-α играет решающую роль в катаболизме липидов, что особенно важно учитывать при лечении пациентов с НАЖБП. Другая изоформа, PPAR-γ, имеет самую высокую экспрессию в жировой ткани и ограниченную экспрессию в печени, где он в основном действует как сенситизатор инсулина. Недавние клинические исследования [7] показали повышенную экспрессию PPAR-γ

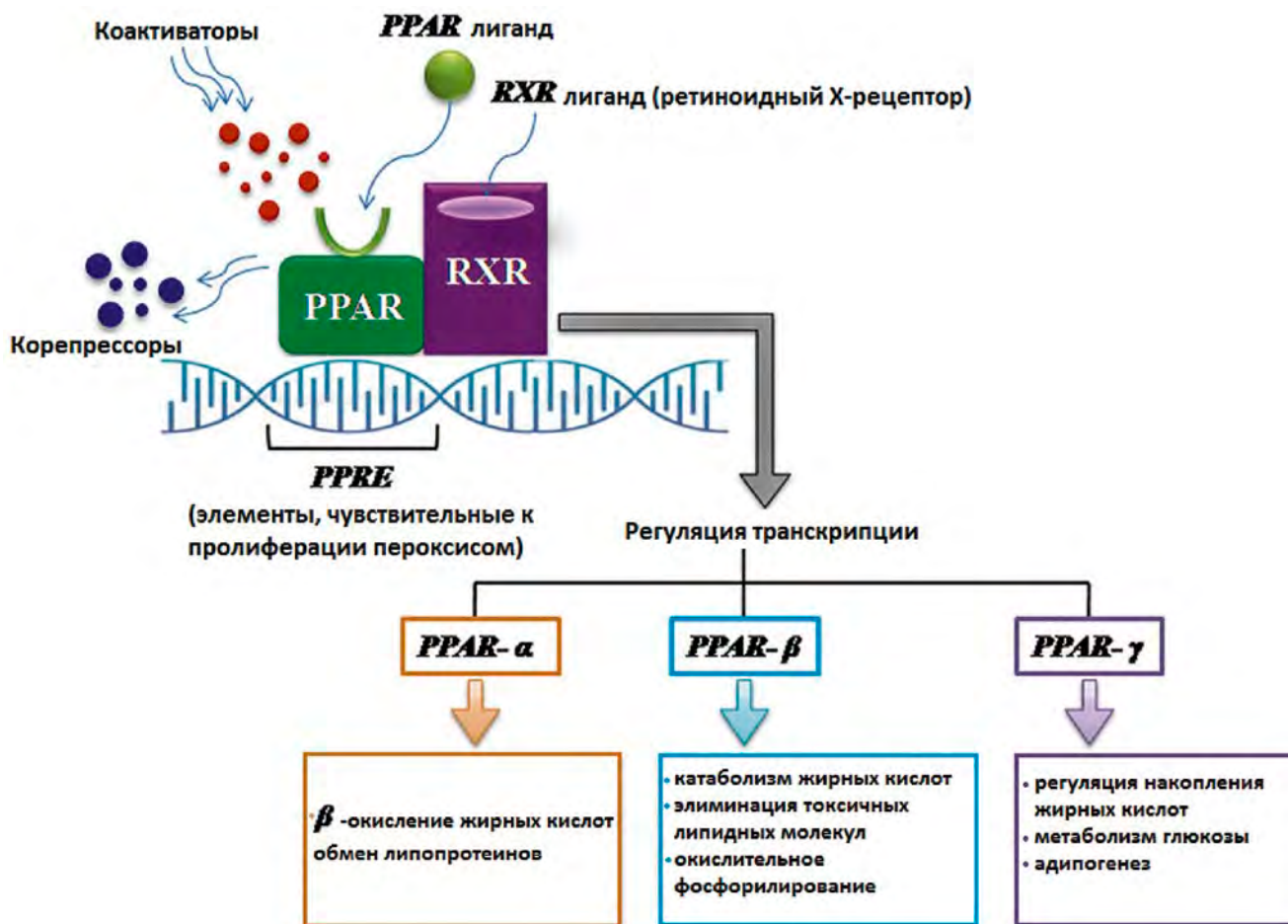


Рисунок 2. Транскрипционное функционирование PPAR [цитировано по Devan A.R.]

в печени у пациентов с НАЖБП. PPAR- δ в основном экспрессируется в мышцах и жировой ткани, где он координирует бета-окисление жирных кислот. Таким образом, нарушение активности или экспрессии специфических изоформ PPAR может способствовать развитию метаболических нарушений в печени (рис. 2). В этом отношении PPAR представляет собой важную молекулярную мишень для лечения метаболических заболеваний.

Поскольку одной из целей данной статьи был обзор недавних исследований, касающихся рецепторов, активируемых PPAR, мы рассмотрели несколько работ относительно их влияния по различным медицинским направлениям. Так, спектр научного интереса включает и офтальмологическую практику. Ишемические заболевания глаз связаны с различными нарушениями, включая возрастную дегенерацию желтого пятна, диабетическую ретинопатию, глаукому и повреждение роговицы. Известно, что рецепторы PPAR- α участвуют в регуляции метаболизма липидов, окисления жирных кислот и гомеостазе глюкозы/инсулина. Использование лекарственных препаратов, активирующих рецепторы PPAR- α , было предложено в качестве многообещающей терапевтической тактики при лечении ишемических/возрастных поражений глаз [8].

Активность рецепторов PPAR имеет значение для разработки новых методов лечения и нейродегенеративных заболеваний, в частности болезни Альцгеймера. Рецепторы

PPAR- α , PPAR- β/δ и PPAR- γ влияют на течение нейродегенеративных заболеваний. Агонисты PPAR- α и PPAR- γ могут обеспечивать нейропротекцию, модулируя митохондриальную динамику через окислительно-восстановительную систему [9].

Изменения в социальном поведении, включая социальную изоляцию, повышают риск развития связанных со стрессом расстройств, таких как депрессивное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, которые имеют нейровоспалительный этиопатогенетический компонент. Рецепторы PPAR- α , как недавно обнаружили Matrisciano F. и соавт. [10], участвуют в регуляции эмоционального поведения, представляют собой активируемый лигандом ядерный рецептор и фактор транскрипции, который после стимуляции эндогенными или синтетическими лигандами может вызывать нейропротекторные эффекты путем модуляции нейровоспаления, а также корректировать тревожные и депрессивные расстройства за счет усиления биосинтеза нейростероидов. В исследовании [10] при 4-недельной социальной изоляции мышей снижение экспрессии PPAR- α в гиппокампе было связано с повышенным уровнем метилированных цитозинных CpG-богатых фрагментов гена рецепторов PPAR- α и недостаточным биосинтезом нейростероидов. Этот эффект был связан с повышением активности гистоновых деацетилаз (HDAC)1, белков, связывающих метилцитозин (MeCP)2,

и снижением экспрессии транслокатора ten-eleven (TET)2, что способствует гиперметилованию. Эти изменения были связаны с повышением TLR-4 и провоспалительных маркеров (например, TNF- α), опосредованных передачей сигналов NF- κ B в гиппокампе мышей. Это исследование является первым свидетельством эпигенетической регуляции рецепторов PPAR- α в головном мозге, вызванной стрессом. Стресс социальной изоляции может представлять собой фактор риска психических расстройств, связанных с дефицитом нейростероидов, а воздействие на эпигенетические метки, связанные с подавлением рецепторов PPAR- α , может явиться действенным терапевтическим подходом при этой патологии.

Степень активации, от частичной до полной, наряду с селективностью по отношению к различным изоформам рецепторов PPAR- α , PPAR- γ и PPAR- β/δ сильно влияет на терапевтическую эффективность и профиль безопасности агонистов PPAR. Таким образом, сочетание активности модуляторов PPAR и селективности их действия определяют идентификацию и рационализацию их действия. В последние годы внимание исследователей было привлечено к структурному разнообразию молекулярных каркасов морских организмов (рыб, водорослей, ракообразных и др.) с целью разработки и синтеза селективных агонистов PPAR- α . Авторы исследования [11] полагают, что появление лекарственных препаратов – агонистов PPAR, в том числе морского происхождения, может привести к появлению дополнительной опции в лечении метаболических, воспалительных и нейродегенеративных заболеваний.

Li S. и соавт. [12] в своей работе сосредоточились на изучении функции и механизмах действия рецепторов PPAR- α при ССЗ, а также полиморфизмах и механизмах фармакогенетического действия ядерных рецепторов. Противовоспалительное действие PPAR- α при ССЗ связано с ингибированием провоспалительных сигнальных путей и улучшением липидного профиля. PPAR- α также модулирует активность эндотелиальной синтазы оксида азота, регулирует работу ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, имеющей решающее действие при нарушении сосудистого тонуса при кардиальной патологии. Полиморфизмы гена PPAR- α связаны с некоторыми сердечно-сосудистыми факторами риска, такими как дислипидемия, ремоделирование миокарда, могут воздействовать на риск развития ишемической болезни сердца. В настоящее время разрабатываются и используются в клинических условиях новые препараты PPAR- α с широким диапазоном безопасности и терапевтическим потенциалом при метаболическом синдроме и ССЗ.

Медикаментозные и немедикаментозные вмешательства, воздействующие на рецепторы PPAR- α , которые играют ключевую роль в метаболизме липидов и гомеостазе глюкозы, могут быть использованы в профилактике и лечении метаболических заболеваний. Природные соединения, включая пищевые, в том числе фитохимические вещества, являются лигандами или модуляторами PPAR- α . Был проведен анализ для скрининга лигандов и модуляторов PPAR- α в рационе питания. В обзоре Yang H. и соавт. [13] обсуждаются последние данные относительно

рецепторов PPAR- α , включая их структуру, функцию, а также исследуются скрининговые анализы лигандов и модуляторов, суммируются различные типы диетических лигандов и модуляторов PPAR- α .

Известно, что ССЗ являются глобальным бременем для здоровья во всем мире. Хотя низкоуглеводные диеты могут положительно влиять на риск ССЗ, их профилактические эффекты остаются неоднозначными. Vujic S. и соавт. [14] исследовали влияние низкоуглеводной диеты на прогрессирование сердечной недостаточности у мышей. Показано, что низкоуглеводная диета с включением растительного жира способствовала снижению прогрессирования заболевания, тогда как такая же диета с включением животного жира приводила к активации воспаления и прогрессированию кардиальной дисфункции. В сердце мышей был активирован рецептор PPAR- α , который регулирует метаболизм липидов и воспаление, при этом в исследовании показана критическая роль PPAR- α в предотвращении прогрессирования заболевания.

Белки PPAR, как факторы транскрипции, участвуют в регуляции экспрессии сотен генов, которые связаны с различными метаболическими путями, изменения которых в результате носительства генетических полиморфизмов могут увеличить риск развития метаболических заболеваний, в том числе и СД2.

В последние годы появляется все больше исследований о влиянии полиморфизмов генов PPAR на кардиометаболический риск. Li S. и соавт. [15] изучали взаимосвязь между полиморфизмами rs1801282 и rs3856806 в гене ядерного рецептора PPAR- γ и индексом ожирения, а также уровнем сыровороточных липидов. Исследователи пришли к выводу, что аллель G полиморфизма rs1801282 обеспечивает повышенный риск развития ожирения и гиперхолестеринемии, тогда как аллель T полиморфизма rs3856806 выполняет защитную роль против дислипидемии, что может частично объяснить связь между этими полиморфизмами и ССЗ.

Несмотря на то что избыточная масса тела/ожирение широко распространены во всем мире и, очевидно, имеют генетическую предрасположенность, описана большая изменчивость среди различных популяций. Castro G. V. и соавт. [16] проанализировали связь генетических полиморфизмов: rs1801282 (ген PPARG), rs8192678 (ген PPARGC1A), rs9939609 (ген FTO) и rs17782313 (ген MC4R) с избыточной массой тела и ожирением у 4084 человек (1844 с избыточной массой тела и ожирением и 2240 с нормальным индексом массы тела – ИМТ) населения Бразилии. Результаты генотипирования показали, что полиморфизм гена PPARG является наиболее ассоциированным вариантом как у лиц с избыточной массой тела, так и с ожирением, однако эта связь была выявлена только у женщин.

Pacilli A. и соавт. [17] предприняли попытку связать генетический компонент, а именно полиморфизм rs1801282 PPAR- γ 2, с риском смертности от всех причин у лиц с СД2. Результаты не показали значимой связи между этими показателями. Несмотря на то что генетический компонент влияет на риск развития и прогрессирования СД2, фармакодинамику используемых лекарственных препаратов,

своевременно назначенные профилактические и лечебные мероприятия вносят существенный вклад в течение заболевания и связанные с ним осложнения.

Целью исследования Saremi L. и соавт. [18] было определение связи между полиморфизмом rs180128 (Pro12Ala) гена PPAR- γ 2 и риском ИБС у пациентов СД2 в иранской популяции. В исследование были включены 145 пациентов с СД2 и ишемической болезнью сердца (ИБС) в анамнезе, а также 145 лиц соответствующего пола без ИБС и СД2 в анамнезе. Генотип GC был связан со значительно повышенным риском ИБС по сравнению с генотипом CC (скорректированное ОШ=2,66, 95 % ДИ=1,5–29,5, $p<0,01$). Средний уровень триглицеридов и общего холестерина был достоверно выше у носителей генотипа CC, чем у носителей генотипа GC, как в основной, так и в контрольной группах ($p<0,05$). Средний уровень глюкозы в крови натощак был достоверно выше у носителей генотипа CC по сравнению с носителями генотипа GC в основной группе ($p<0,05$). Среднее значение креатинина, показателей липидного профиля, микроальбуминурии и гликированного гемоглобина не имело существенных различий между носителями генотипов CC и GC в обеих группах ($p>0,05$). Таким образом, полиморфизм PPAR- γ 2 Pro12Ala может быть важным индикатором повышенного риска ИБС у лиц с СД2 в иранской популяции.

Cheng F. и соавт. [19] провели метаанализ для оценки связи между полиморфизмом rs1801282 гена PPAR- γ и развитием ишемического инсульта. Результаты показали, что полиморфизм C/G rs1801282 играет важную роль в развитии ишемического инсульта (GG против CC: ОШ=2,17, 95 % ДИ=1,09–4,35, $p=0,03$, $I^2=0\%$; GG против CC+ КГ: ОШ=2,15, 95 % ДИ=1,07–4,32, $p=0,03$, $I^2=0\%$). В исследовании не наблюдалось значимой связи между полиморфизмом C/T rs3856806 и риском ишемического инсульта.

Rodrigues A. P.D.S. и соавт. [20] изучали связь между вариантом rs1801282 (Pro12Ala) гена PPARG2 с показателями состава тела, метаболическими маркерами, потреблением пищи и физической активностью у пациентов с ожирением. В исследование были включены 150 пациентов с ожирением (индекс массы тела ≥ 35 кг/м²) из Центральной Бразилии. Проводился анализ состава тела, метаболических параметров, физической активности и рациона питания. Лица с ожирением, несущие аллель Ala полиморфизма PPARG2 Pro12Ala, имели более высокие показатели ожирения и артериального давления, в то время как для полиморфизма IL6–174G >C ассоциаций обнаружено не было.

Среди некодирующих генетических полиморфизмов наиболее изученным является rs4253778, расположенный в интроне 7 гена PPARG. В целом ряде работ показано, что носительство специфических аллелей в этой точке связано с изменениями экспрессии самого гена PPAR- α . Так, аллель C ассоциирована с более низкой экспрессией гена PPAR- α , что, в свою очередь, может привести к слабой стимуляции экспрессии генов, контролируемых PPAR. Гомозиготы CC имеют значительно более высокие уровни общего холестерина и холестерина ЛПНП, что увеличивает риск развития ИБС и инфаркта миокарда [21].

Генетические факторы и образ жизни считаются решающими детерминантами развития/прогрессирования метаболических изменений и связанных с ним осложнений. Однако имеются убедительные данные, что несбалансированное потребление пищевых веществ, воздействие ксенобиотиков, злоупотребление психоактивными веществами со стороны матери может нарушать развитие плода, тем самым вызывая дисфункцию жировой ткани плода и β -клеток поджелудочной железы. В метаболизме глюкозы/инсулин могут наблюдаться стойкие адаптивные изменения, включая снижение способности к секреции инсулина и развитие инсулинорезистентности. Эти изменения могут привести к увеличению способности накапливать жир, что предрасполагает к развитию ожирения и СД2. Vaiserman A. и соавт. [22] показали, что изменение эпигенетической регуляции экспрессии генов, связанное с недоеданием или несбалансированным потреблением пищевых веществ во внутриутробном состоянии, значительно увеличивает риск развития метаболических нарушений, включая СД2 в более позднем возрасте.

В заключение хотелось бы отметить, что исследования и действия, направленные на профилактику метаболических заболеваний, включая СД2, как показали результаты многочисленных исследований, свидетельствуют о том, что развитие СД2 может быть предотвращено путем изменения основных факторов риска (ожирение, низкая физическая активность, неоптимальное питание) [23]. Важным средством профилактики и лечения хронических неинфекционных заболеваний является разработка и внедрение комплексных образовательных программ в области здорового питания [24].

Исследования, проведенные за последние несколько десятилетий [25], демонстрируют тесную связь генетических факторов и факторов окружающей среды (ожирения, неправильного питания, отсутствия физической активности, старения и др.) при развитии хронических неинфекционных заболеваний. Полученные результаты могут быть использованы для оценки риска развития кардиометаболических заболеваний, с особым акцентом на профилактическую медицину. Немаловажным фактором в восстановлении выявленных нарушенных кардиометаболических изменений данной категории пациентов является адекватная диетотерапия, сбалансированная по основным макро- и микронутриентам, обогащенная целым рядом биологически активных веществ [26].

Следует обратить внимание, что при составлении диетологических рекомендаций пациентам кардиометаболического профиля акцент должен делаться не на отдельных пищевых веществах или продуктах, а на модели (паттерне) питания, что позволяет учесть закономерности влияния диеты на здоровье в целом [27].

Список литературы / References

1. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., Авдеев С.Н., Агальцов М.В., Александрова Л.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022; 21 (4): 3235. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3235. EDN DNBVAT.
Drapkina O. M., Kontsevaya A. V., Kalinina A. M., Avdeev S. N., Agaltsov M. V., Alexandrova L. M. et al. Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022; 21 (4): 3235. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3235. EDN DNBVAT.

2. Клинические рекомендации. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й вып. (доп.). М., 2021. DOI: 10.14341/DM12802 Clinical recommendations. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Ed. I.I. Dedova, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorova. – 10th edition (updated). M., 2021. (In Russ.). DOI: 10.14341/DM12802
3. Valeeva F.V., Medvedeva M.S., Khasanova K.B., Valeeva E.V., Kiseleva T.A., Egorova E.S., Pickering C., Ahmetov I.I. Association of gene polymorphisms with body weight changes in prediabetic patients. *Mol Biol Rep.* 2022 Jun; 49 (6): 4217–4224. DOI: 10.1007/s11033-022-07254-y
4. Bougarne N., Weyers B., Desmet S.J., Deckers J., Ray D.W., Staels B., De Bosscher K. Molecular Actions of PPARα in Lipid Metabolism and Inflammation. *Endocr Rev.* 2018 Oct 1; 39 (5): 760–802. DOI: 10.1210/er.2018-00064
5. Lin Y., Wang Y., Li P.F. PPARα: An emerging target of metabolic syndrome, neurodegenerative and cardiovascular diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Dec 16; 13: 1074911. DOI: 10.3389/fendo.2022.1074911
6. Han L., Shen W.J., Bittner S., Kraemer F.B., Azhar S. PPARs: regulators of metabolism and as therapeutic targets in cardiovascular disease. Part I: PPAR-α. *Future Cardiol.* 2017 May; 13 (3): 259–278. DOI: 10.2217/fco-2016-0059
7. Devan A.R., Nair B., Kumar A.R., Nath L.R. An insight into the role of telmisartan as PPAR-γ/α dual activator in the management of nonalcoholic fatty liver disease. *Biotechnol Appl Biochem.* 2022 Apr; 69 (2): 461–468. DOI: 10.1002/bab.2123
8. Lee D., Tomita Y., Negishi K., Kurihara T. Therapeutic roles of PPARα activation in ocular ischemic diseases. *Histol Histopathol.* 2023 Apr; 38 (4): 391–401. DOI: 10.14670/HH-18-542
9. Durai P., Beeraka N.M., Ramachandrapa H.V.P., Krishnan P., Gudur P., Raghavendra N.M., Ravanappa P.K.B. Advances in PPARs Molecular Dynamics and Glitazones as a Repurposing Therapeutic Strategy through Mitochondrial Redox Dynamics against Neurodegeneration. *Curr Neuropharmacol.* 2022; 20 (5): 893–915. DOI: 10.2174/1570159X1966621109141330
10. Mattisciano F., Pinna G. PPAR-α Hypermethylation in the Hippocampus of Mice Exposed to Social Isolation Stress Is Associated with Enhanced Neuroinflammation and Aggressive Behavior. *Int. J. Mol. Sci.* 2021 Oct 1; 22 (19): 10678. DOI: 10.3390/ijms221910678
11. D'Aniello E., Amodeo P., Vitale R.M. Marine Natural and Nature-Inspired Compounds Targeting Peroxisome Proliferator Activated Receptors (PPARs). *Mar Drugs.* 2023 Jan 26; 21 (2): 89. DOI: 10.3390/md21020089
12. Li S., Yang B., Du Y., Lin Y., Liu J., Huang S., Zhang A., Jia Z., Zhang Y. Targeting PPARα for the Treatment and Understanding of Cardiovascular Diseases. *Cell Physiol Biochem.* 2018; 51 (6): 2760–2775. DOI: 10.1159/000495969
13. Yang H., Xiao L., Wang N. J. Peroxisome proliferator-activated receptor α ligands and modulators for dietary compounds: Types, screening methods and functions. *Diabetes.* 2017 Apr; 9 (4): 341–352. DOI: 10.1111/1753-0407.12506
14. Buja S., Toko H., Ito K., Koyama S., Ishizuka M., Umel M., Yanagisawa-Murakami H., Guo J., Zhai B., Zhao C., Kishikawa R., Takeda N., Tsumihama K., Ikeda Y., Takimoto E., Morita H., Harada M., Komuro I. Low-carbohydrate diets containing plant-derived fat but not animal-derived fat ameliorate heart failure. *Sci Rep.* 2023 Mar 9; 13 (1): 3987. DOI: 10.1038/s41598-023-30821-7
15. Li S., He C., Nie H., Pang Q., Wang R., Zeng Z., Song Y. G Allele of the rs1801282 Polymorphism in PPARγ Gene Confers an Increased Risk of Obesity and Hypercholesterolemia, While T Allele of the rs3856806 Polymorphism Displays a Protective Role Against Dyslipidemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Jun 29; 13: 919087. DOI: 10.3389/fendo.2022.919087
16. Castro G.V., Latorre A.F.S., Korndorfer F.P., de Carlos Back L.K., Lofgren S.E. The Impact of Variants in Four Genes: MC4R, FTO, PPARG and PPARGC1A in Overweight and Obesity in a Large Sample of the Brazilian Population. *Biochem Genet.* 2021 Dec; 59 (6): 1666–1679. DOI: 10.1007/s10528-021-10079-2
17. Pacilli A., Prudente S., Copetti M., Fontana A., Mercuri L., Bacci S., Marucci A., Alberico F., Viti R., Palena A., Lamacchia O., Cignarelli M., De Cosmo S., Trischitta V. The PPARγ2 P12A polymorphism is not associated with all-cause mortality in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine.* 2016 Oct; 54 (1): 38–46. DOI: 10.1007/s12020-016-0906-9
18. Saremi L., Loffippanah S., Feizi F., Ghaffari ME, Babaniamansour S, Soltanipoor Z. Association between PRO12Ala polymorphism of PPARγ2 gene and coronary artery disease in Iranian population with type two diabetes mellitus. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2022 Apr-Jun; 18 (2): 139–144. DOI: 10.4183/aeb.2022.139
19. Cheng F., Si X.M., Yang G.L., Zhou L. Relationship between PPAR-γ gene polymorphisms and ischemic stroke risk: A meta-analysis. *Brain Behav.* 2021 Dec; 11 (12): e2434. DOI: 10.1002/brb3.2434
20. Rodrigues A.P.D.S., Rosa L.P.S., da Silva H.D., Silveira-Lacerda EP, Silveira EA. The Single Nucleotide Polymorphism PPARγ2 Pro12Ala Affects Body Mass Index, Fat Mass, and Blood Pressure in Severely Obese Patients. *J. Obes.* 2018 Dec 12; 2018:2743081. DOI: 10.1155/2018/2743081
21. Maciejewska-Skrendo A., Massidda M., Tocco F., Leżnicka K. The Influence of the Differentiation of Genes Encoding Peroxisome Proliferator-Activated Receptors and Their Coactivators on Nutrient and Energy Metabolism. *Nutrients.* 2022 Dec 18; 14 (24): 5378. DOI: 10.3390/nu14245378. PMID: 36558537; PMCID: PMC9782515.
22. Vaiserman A., Lushchak O. Developmental origins of type 2 diabetes: Focus on epigenetics. *Ageing Res Rev.* 2019 Nov; 55: 100957. DOI: 10.1016/j.arr.2019.100957
23. Шарифетдинов Х.Х., Плотникова О.А., Алексеева Р.И., Пилипенко В.В., Алексеев В.А. Паттерны питания при сахарном диабете 2-го типа, основанные на принципах доказательной медицины. *Вопросы диетологии.* 2022; 12 (4): 11–22. DOI: 10.20953/2224-5448-2022-4-11-22
24. Шарифетдинов Х.Х., Плотникова О.А., Алексеева Р.И., Пилипенко В.В., Алексеев В.А. Evidence-based nutritional patterns for type 2 diabetes prevention and treatment. *Vopr. dietol. (Nutrition).* 2022; 12(4): 11–22. (In Russ.). DOI: 10.20953/2224-5448-2022-4-11-22
24. Погожева А.В., Тармаева И.Ю. Образовательные программы – эффективный механизм профилактики и лечения ожирения. *Вопросы диетологии.* 2022; 12 (4): 43–49. DOI: 10.20953/2224-5448-2022-4-43-49
24. Pогожева А.В., Тармаева И.Ю. Educational programs: an effective mechanism for preventing and treating obesity. *(Nutrition).* 2022; 12 (4): 43–49. (In Russ.). DOI: 10.20953/2224-5448-2022-4-43-49
25. Ling C., Bacos K., Rönn T. Epigenetics of type 2 diabetes mellitus and weight change – a tool for precision medicine? *Nat Rev Endocrinol.* 2022 Jul; 18 (7): 433–448. DOI: 10.1038/s41574-022-00671-w
26. Гаппарова К.М., Чехонина Ю.Г. Роль специализированных пищевых продуктов в диетотерапии ожирения. *Вопросы диетологии.* 2023; 13 (3): 50–54. DOI: 10.20953/2224-5448-2023-3-50-54
26. Gapparova K.M., Chekhonina Yu. G. Role of specialized food products in dietary treatment for obesity. *Vopr. dietol. (Nutrition).* 2023; 13 (3): 50–54. (In Russ.). DOI: 10.20953/2224-5448-2023-3-50-54
27. Пилипенко В.И., Исаков В.А. Методики анализа пищевых паттернов. *Вопросы диетологии.* 2023; 13 (3): 25–31. DOI: 10.20953/2224-5448-2023-3-25-31
27. Piliipenko V.I., Isakov V.A. Methods for dietary pattern analysis. *Vopr. dietol. (Nutrition).* 2023; 13 (3): 25–31. (In Russ.). DOI: 10.20953/2224-5448-2023-3-25-31

Статья поступила / Received 31.06.24
Получена после рецензирования / Revised 02.07.24
Принята в печать / Accepted 05.07.24

Сведения об авторах

Алексеева Равиля Исамилловна, к.м.н., научный сотрудник отделения болезней обмена веществ и диетотерапии¹. E-mail: ravial@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4129-6971

Шарифетдинов Хайдер Хамзорович, д.м.н., зав. отделением болезней обмена веществ и диетотерапии¹, профессор кафедры диетологии и нутрициологии², профессор кафедры гигиены питания и токсикологии³. E-mail: sharafandr@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6061-0095

Плотникова Оксана Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения болезней обмена веществ и диетотерапии¹. E-mail: plot_oks@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6061-0095

Пилипенко Виктория Владимировна, к.м.н., научный сотрудник отделения болезней обмена веществ и диетотерапии¹. E-mail: kushonok9@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0628-0854

Сорокина Елена Юрьевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории демографии и эпидемиологии питания¹. ORCID: 0000-0002-6530-6233

¹ ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва, Россия

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Автор для переписки: Шарифетдинов Хайдер Хамзорович. E-mail: sharafandr@mail.ru

Для цитирования: Алексеева Р.И., Шарифетдинов Х.Х., Плотникова О.А., Пилипенко В.В., Сорокина Е.Ю. Роль рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом, при метаболических заболеваниях. *Медицинский алфавит.* 2024; (16): 19–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-16-19-24>

About authors

Alekseeva Ravilya I., DM Sci (habil.), researcher at Dept of Metabolic Diseases and Diet Therapy¹. E-mail: ravial@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4129-6971

Sharafetdinov Khayder Kh., PhD Med, head of Dept of Metabolic Diseases and Diet Therapy¹, professor at Dept of Dietetics and Nutrition², professor at Dept of Food Hygiene and Toxicology³. E-mail: sharafandr@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6061-0095

Plotnikova Oksana A., PhD Med, senior researcher at Dept of Metabolic Diseases and Diet Therapy¹. E-mail: plot_oks@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6061-0095

Piliipenko Victoria V., PhD Med, research associate at Dept of Metabolic Diseases and Diet Therapy¹. E-mail: kushonok9@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0628-0854

Sorokina Elena Yu., PhD Med, leading research associate at Laboratory of Demography and Epidemiology of Nutrition¹. ORCID: 0000-0002-6530-6233

¹ Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

Corresponding author: Sharafetdinov Khayder Kh. E-mail: sharafandr@mail.ru

For citation: Alekseeva R.I., Sharafetdinov Kh. Kh., Plotnikova O.A., Piliipenko V.V., Sorokina E. Yu. The role of peroxisome proliferator-activated receptors in metabolic diseases. *Medical alphabet.* 2024; (16): 19–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-16-19-24>



Взаимодополняющая роль эйкозапентаеновой и докозагексаеновой жирных кислот в питании беременных и кормящих женщин

С. В. Орлова^{1,2}, Е. В. Прокопенко⁵, Е. А. Никитина^{1,2,3}, Т. Т. Батышева^{1,2}, Н. В. Балашова^{1,4}, М. В. Алексеева^{1,2}, А. Н. Водолазкая⁶

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН), Москва, Россия

² ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы», Россия

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», Москва, Россия

⁵ ООО «ИНВИТРО», Москва, Россия

⁶ Австрийская клиника микронутриентной терапии Biogena, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Оптимальное питание матери играет решающую роль в обеспечении здоровой беременности и нормального развития плода. Жирные кислоты матери необходимы для роста и развития плода, новорожденного и будущего взрослого человека. Человек не способен синтезировать полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) и зависит от потребления ПНЖК с пищей. Достаточное потребление двух основных ПНЖК омега-3 – эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК) и докозагексаеновой кислоты (ДГК) – матерью во время беременности и/или лактации считается основополагающим для нормального развития плода до взрослого состояния.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: питание матери, полиненасыщенные жирные кислоты, ПНЖК, фетальное программирование, эйкозапентаеновая кислота, ЭПК, докозагексаеновая кислота, ДГК.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Публикация выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства РУДН.

The complementary role of eicosapentaenoic and docosahexaenoic fatty acids in the nutrition of pregnant and lactating women

S. V. Orlova^{1,2}, E. V. Prokopenko⁵, E. A. Nikitina^{1,2,3}, T. T. Batysheva^{1,2}, N. V. Balashova^{1,3}, M. V. Alekseeva^{1,2}, A. N. Vodolazkaya⁶

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

² Scientific and Practical Center for Pediatric Psychoneurology of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

³ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow

⁴ M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Scientific Research Institute ("MONIKI"), Moscow, Russia

⁵ "INVITRO" Limited Liability Company, Moscow, Russia

⁶ Austrian Clinic of Micronutrient Therapy Biogena, Moscow, Russia

SUMMARY

Optimal maternal nutrition plays a critical role in ensuring a healthy pregnancy and normal fetal development. Maternal fatty acids are essential for the growth and development of the fetus, newborn and future adult. Humans are unable to synthesize polyunsaturated fatty acids (PUFAs) and depend on dietary intake of PUFAs. Adequate maternal intake of two major omega-3 PUFAs, eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), during pregnancy and/or lactation is considered fundamental for normal fetal development to adulthood.

KEYWORDS: maternal nutrition, polyunsaturated fatty acids, PUFAs, fetal programming, eicosapentaenoic acid, EPA, docosahexaenoic acid, DHA.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

The publication was supported by the RUDN Strategic Academic Leadership Program.

Введение

Во время беременности и/или лактации питание матери связано с адекватным развитием плода, новорожденного и будущего взрослого человека, вероятно, за счет изменений в фетальном программировании и эпигенетической

регуляции. Фетальное программирование характеризуется адаптивными реакциями на определенные условия окружающей среды на ранних этапах жизни, которые могут изменять экспрессию генов и постоянно влиять

на структуру и функцию нескольких органов и тканей, тем самым влияя на восприимчивость к метаболическим нарушениям. Исследования на людях и животных показали важность питания и образа жизни матери в программировании плода и последующем развитии хронических заболеваний [1].

Исследование лиц, подвергшихся внутриутробному голоду в Голландии зимой 1944–1945 годов, показало, что плохое питание матери, особенно в середине или конце беременности, снижало рост плода и толерантность к глюкозе у взрослых в возрасте около 50 лет. Эти результаты свидетельствуют о том, что недоедание матери во время беременности может оказывать постоянное влияние на системы фетального метаболизма [2].

Факторы питания, включая общую энергию, жирные кислоты, белок, микроэлементы и фолаты, влияют на несколько аспектов фетального программирования [1]. Избыток или недостаток определенных жирных кислот может привести к неблагоприятным последствиям для плода и новорожденных. Воздействие трансжирных кислот на плод способствует ранним пагубным последствиям для здоровья потомства, тем самым увеличивая индивидуальный риск развития метаболических заболеваний на протяжении всей жизни. Аналогичным образом потребление матерью насыщенных жирных кислот, по-видимому, вызывает изменения в функции печени и жировой ткани, связанные с резистентностью к инсулину и диабетом.

Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты (ДЦПНЖК) – арахидоновая кислота – АК, эйкозапентаеновая кислота – ЭПК и докозагексаеновая кислота – ДГК играют важную и **полезную** физиологическую роль у потомства, которое получает эти жирные кислоты в критические периоды развития.

ПНЖК часто обозначаются по числу атомов углерода и двойных связей. Например, альфа-линоленовая кислота (АЛК) известна как С 18:3 n-3, потому что она имеет 18 атомов углерода и 3 двойные связи и является омега-3, или n-3 жирной кислотой [15]. Аналогично ЭПК известна как С 20:5 n-3, а ДГК – как С 22:6 n-3. Омега-6 ЖК имеют двойную углерод-углеродную связь, которая находится на расстоянии шести атомов углерода от метильного конца жирнокислотной цепи. Линолевая кислота – ЛК (С 18:2 n-6) и арахидоновая кислота – АК (С 20:4 n-6) являются двумя из основных омега-6 ЖК [16]. Человеческий организм может образовывать двойные связи углерод-углерод только после девятого углерода от метильного конца жирной кислоты [17]. Поэтому АЛК и ЛК считаются незаменимыми жирными кислотами, что означает, что они должны поступать из рациона питания [18]. АЛК может быть преобразована в ЭПК, а затем в ДГК, но преобразование, которое происходит в основном в печени, очень ограничено, с зарегистрированными показателями менее 15% [19]. Поэтому потребление ЭПК и ДГК непосредственно из продуктов питания и/или биодобавок является единственным практическим способом повышения уровня этих жирных кислот в организме.

ЭПК и ДГК в природе встречаются вместе и действуют совместно, при этом каждая жирная кислота оказывает свой уникальный эффект. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ЭПК и ДГК имеют как общие, так и взаимодополняющие преимущества. Поскольку эйкозаноиды, полученные из омега-6 АК, являются основными медиаторами клеточного воспаления, ЭПК является наиболее важной из жирных кислот омега-3 для уменьшения клеточного воспаления по ряду причин. Одна из них заключается в том, что ЭПК является ингибитором фермента дельта-5-десатуразы, который продуцирует АК. ДГК не является ингибитором этого фермента, потому что она не может вписаться в активный каталитический сайт фермента из-за своего большого пространственного размера. В качестве дополнительной страховки ЭПК также конкурирует с АК за фермент фосфолипазу А2, необходимый для высвобождения АК из мембранных фосфолипидов, где он хранится. ЭПК важна для неврологической функции. Фактически ЭПК – это ключ к уменьшению нейровоспаления за счет конкуренции с АК за доступ к тем же ферментам, которые необходимы для производства воспалительных эйкозаноидов. Однако, как только ЭПК попадает в мозг, она быстро окисляется в отличие от ДГК. Единственный способ контролировать клеточное воспаление в головном мозге – поддерживать высокий уровень ЭПК в крови. Клинические исследования при депрессии, синдроме дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), травмах мозга и др. показали, что действие ЭПК превосходит ДГК [20, 21].

Жирные кислоты семейств омега-3 и омега-6 ПНЖК играют важную роль в росте плода, включая накопление энергии, транспорт кислорода, функционирование клеточных мембран, регуляцию воспаления и, как предполагается, действуют как важные медиаторы экспрессии генов [14]. Они также выполняют более конкретные функции, такие как регулирование клеточных рецепторов и обеспечение основы для некоторых гормонов [22]. Обе ПНЖК – и ЭПК, и ДГК – необходимы для нормального функционирования организма во время беременности и внутриутробного развития ребенка. Дефицит этих омега-3 ПНЖК ведет к нарушению нормального развития и физиологического формирования структур головного мозга, зрительного анализатора и иммунной системы плода [23].

Во время беременности и/или лактации потребление матерью омега-3 и омега-6 жирных кислот (ЖК) способствует развитию мозга и вовлечено в программирование состава тела, влияя на состояние жировой ткани, модулируя метаболические пути, что приводит к изменению риска развития заболеваний у взрослых, таких как ожирение, диабет, рак, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания печени [3–7]. Исследования показали роль ПНЖК в развитии адипоцитов. Омега-3 ЖК снижают пролиферацию адипоцитов, в то время как омега-6 ЖК, по-видимому, стимулируют ее [8–10]. Наблюдательное исследование, проведенное Муном и соавторами, показало, что уровень ПНЖК омега-6 в организме матери во время беременности может способствовать ожирению

без какой-либо связи с мышечной массой в детстве [11]. Маастрихтское когортное исследование незаменимых ЖК при рождении, в котором также изучалась связь между ПНЖК в плазме матери во время беременности и ожирением у 234 потомков, показало, что только концентрация дигомо-гамма-линоленовой кислоты, омега-6 ЖК, была связана с увеличением индекса массы тела (ИМТ) и показателями ожирения у их детей в возрасте 7 лет [8].

Уровни ДЦПНЖК выше в фетальном, чем в материнском кровообращении через различные механизмы. Помимо поступления с пищей матери снабжение плода жирными кислотами также зависит от их высвобождения из материнской жировой ткани и плацентарного транспорта [12, 13]. В течение первых двух триместров беременности материнский организм накапливает жир, тогда как на поздних сроках беременности липолитическая активность в материнской жировой ткани увеличивается. В условиях голодания липолитическая активность жировой ткани значительно усиливается, и ее продукты, свободные жирные кислоты (СЖК) и глицерин, в основном направляются в печень матери, где СЖК преобразуются в кетоновые тела, а глицерин в глюкозу, которые легко проникают через плаценту и поддерживают метаболизм плода. Липолитические продукты, достигающие печени матери, также используются для синтеза триглицеридов, которые, в свою очередь, высвобождаются в кровоток, где вместе с усиленным переносом триглицеридов между различными фракциями липопротеинов и снижением активности внепеченочной липопротеинлипазы увеличивают содержание триглицеридов во всех фракциях липопротеинов. ДЦПНЖК циркулируют в плазме матери, связанные с липопротеиновыми триглицеридами и в меньшей пропорции в форме СЖК. Несмотря на отсутствие прямого плацентарного переноса триглицеридов, диффузия их жирных кислот к плоду обеспечивается с помощью липопротеиновых рецепторов, активности липопротеиновой липазы и внутриклеточной активности липазы в плаценте. СЖК материнской плазмы также являются важным источником ДЦПНЖК для плода, и их плацентарное поглощение происходит посредством селективного процесса облегченной мембранной транслокации с участием белка, связывающего жирные кислоты плазматической мембраны. Этот механизм вместе с селективным клеточным метаболизмом определяет фактическую скорость плацентарного переноса и его селективность, что приводит даже к обогащению определенных ДЦПНЖК в фетальном кровообращении по сравнению с материнским. Степень, в которой плод способен к десатурации и удлинению жирных кислот, неясна, хотя как доношенные, так и недоношенные дети могут синтезировать

ДЦПНЖК из материнских незаменимых жирных кислот. Со второй половины беременности в кровообращении плода наблюдается экспоненциальное увеличение процента ПНЖК. Это увеличение количества ПНЖК плода совпадает с увеличением роста плода и, вероятно, отвечает требованиям ускоренного деления клеток [14].

Для обеспечения нормального неврологического развития новорожденного ДГК транспортируется к плоду через плаценту во время беременности (преимущественно в течение III триместра беременности [24]), а затем в липиды грудного молока во время лактации, как и все ПНЖК [25, 26]. Накопление ДГК в фосфолипидах человеческого мозга происходит в основном во время скачка роста мозга плода в последний триместр беременности и ранний постнатальный период развития (первые два года жизни) [27, 28]. Данные крупных когортных исследований, а также рандомизированных контролируемых исследований показывают, что адекватное количество n-3 ДЦПНЖК важно для новорожденных для поддержки долгосрочного когнитивного и зрительного развития [29]. В большом когортном исследовании ALSPAC частота потребления морепродуктов во время беременности у 11 875 женщин (маркер потребления n-3 ДЦПНЖК с пищей) сравнивалась с показателями развития, поведения и когнитивных функций детей дошкольного возраста [30]. Частота и объем потребления морепродуктов матерью был разделен на три группы (отсутствие потребления рыбы, 1–340 г рыбы в неделю и >340 г/неделю соответственно). Авторы обнаружили самый низкий квартиль вербального интеллекта у детей в возрасте 8 лет, матери которых потребляли <340 г рыбы в неделю. Низкое потребление рыбы матерью также было связано с низкими показателями мелкой моторики и социального развития. Наблюдательные исследования показывают, что потребление матерью во время беременности и грудного вскармливания не менее 225 г морепродуктов, содержащих ДГК, в неделю было связано с лучшими показателями здоровья младенца [31]. Так, в проспективном когортном исследовании 341 пары мать-ребенок в США потребление рыбы матерью более двух раз в неделю по сравнению с отсутствием еженедельного потребления было связано с улучшением зрительно-моторных навыков у их детей в возрасте 3 лет. Эти показатели отмечены после корректировки по таким ковариатам*, как возраст матери, образование, курение матери и употребление алкоголя во время беременности, образование отца и рост плода [32].

Биодобавки с ДЦПНЖК до и во время беременности могут противодействовать истощению их запасов в последнем триместре и удовлетворить возросшие потребности плода. Так, в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании

*Ковариаты: переменные, которые влияют на переменную ответа, но не представляют интереса для исследования. В другом когортном исследовании наблюдения в Великобритании с участием 11 875 беременных женщин, у которых в частотных опросниках по питанию фиксировали потребление морепродуктов в диапазоне от нуля до более 340 г в неделю, более низкое их потребление во время беременности было связано с повышенным риском неоптимальных навыков общения у потомства в возрасте 6 и 18 месяцев и неоптимальным вербальным IQ и просоциальным поведением в возрасте 7–8 лет [33].

были рандомизированы 311 беременных женщин для употребления масла, богатого ПНЖК, без добавок фолиевой кислоты, начиная с 22-й недели беременности и до момента рождения. При приеме омега-3 (0,5 г) уровни ДГК как у плода, так и у матери в фосфолипидах плазмы значительно увеличились, что показывает, что прием биодобавок действительно улучшает статус ДГК у матери и плода [34].

Что касается противовоспалительного действия и критически важной роли в иммунной функции, исследования показывают, что ДГК играет важную синергическую роль с ЭПК, снижая генетическую экспрессию 4 типов провоспалительных белков и влияя на выработку ключевых цитокинов лейкоцитами и др. [35]. На основании имеющихся данных увеличение потребления любого из них будет выгодным по сравнению с небольшим или нулевым потреблением. Сосредоточение внимания на их совместном потреблении остается наиболее разумным, учитывая потенциал для дополнительных эффектов и преимущества их совместного потребления [36].

Риск ошибок измерения скорости роста снижается по мере увеличения размеров плода, что обеспечивает более надежные измерения, начиная со второй половины беременности [37]. В период беременности происходят серьезные изменения во фракциях липопротеинов плазмы, профиле жирных кислот, составе жирных кислот циркулирующих липидов и составе жирных кислот во фракциях липопротеинов, что может усложнить представление измерений ПНЖК во время беременности. В литературе указывается, что состав глицерофосфолипидов ПНЖК является репрезентативным для статуса ЖК в различных физиологических и патологических состояниях [38]. Уровни жирных кислот в плазме отражают только недавнее потребление пищи в течение последних нескольких недель [39]. Биомаркеры потребления с пищей могут обеспечить более точную оценку статуса ПНЖК, чем потребление рыбы (основного источника n-3 ПНЖК) или прием биодобавок рыбьего жира во время беременности, поскольку они не подвержены ошибкам отчетности и менее склонны к переоценке негативных последствий для здоровья.

В большом популяционном когортном исследовании процент n-3 и n-6 ПНЖК в глицерофосфолипидах измерялся в середине беременности и соотносился с продолжительностью беременности, массой тела при рождении и параметрами роста плода (массой, длиной и окружностью головы) на основе трех повторных ультразвуковых исследований в начале, середине и конце беременности. Было показано, что более высокое соотношение n-3: n-6 ПНЖК приводит к более высокому проценту n-3 ПНЖК в глицерофосфолипидах у матери в середине беременности и связано с лучшим здоровьем плода, определяемым более высокой скоростью роста плода уже с середины беременности, большим весом при рождении и более длительной продолжительностью беременности [40]. Различные метаанализы подтвердили результаты о более высоком весе при рождении и продолжительности беременности после приема n-3 ПНЖК

во время беременности [41]. Более высокий процент n-3 ПНЖК в глицерофосфолипидах, в частности ДГК, связан с более длительным сроком беременности. Этот результат согласуется с несколькими эпидемиологическими и рандомизированными контролируемыми исследованиями, в которых сообщается, что более высокие концентрации n-3 ПНЖК и определенные концентрации ДГК могут продлить беременность [42]. Два метаанализа РКИ показали, что добавление n-3 ДЦПНЖК во время беременности увеличивает продолжительность беременности в среднем на 1,6 и 2,6 дня соответственно, с немного большими размерами тела при рождении и снижением на 31 % риска ранних преждевременных родов до 34 недель беременности. У женщин с беременностью высокого риска риск ранних преждевременных родов после 34 недель снижался на 60 % в группе приема n-3 ДЦПНЖК [43, 44]. Джосс-Мур показал, что добавление 1 % ДГК во время беременности увеличивает восстановление PPAR-γ, улучшая эффекты задержки внутриутробного развития у потомства [45]. Аналогичным образом авторы наблюдали, что потребление матерью n-3 ЖК во время беременности модулирует экспрессию белка за счет увеличения белка PPAR-α и снижения белков, связывающих регуляторные элементы стерола (SREBP), в печени 3-дневного потомства [46].

Интересно, что человеческий плод имеет значительно более высокий процент жира в организме (15 %), чем большинство других видов млекопитающих (морские свинки – 11 %; бабуин/овца/теленка – 3 %; свинья/крыса/кролик – <2 %). Это накопление жира является не просто артефактом богатого питания в развитых странах, но, как полагают, играет ключевую роль в послеродовом периоде [47]. Почти половина изменения веса при рождении определяется общей жировой массой. У детей с низкой массой тела при рождении наблюдался более низкий статус ПНЖК n-3 и n-6 по сравнению с новорожденными с нормальным весом. Плод использует свою жировую ткань для хранения ДГК, и после рождения эта жирная кислота быстро мобилизуется в кровообращение, что позволяет предположить, что жирные кислоты сохраняются для обеспечения оптимального развития во время критической неонатальной фазы [40, 48].

Поскольку в основе продолжительности беременности и массы тела при рождении лежат разные процессы, ПНЖК, которые усиливают рост плода, необязательно продлевают продолжительность беременности. Из АК синтезируются простагландины, индуцирующие созревание шейки матки и сокращение матки. Считается, что высокое потребление n-3 ПНЖК угнетает синтез простагландинов, полученных из АК [49]. Возможно, сообщаемое увеличение веса при рождении в ответ на потребление жирных кислот является всего лишь следствием более длительного срока беременности, а не специфического эффекта, ускоряющего рост.

Оптимальный состав грудного молока регулирует метаболизм ребенка и способствует профилактике заболеваний различного генеза [50]. После родов ДЦПНЖК передаются через грудное молоко. Уровень АК

относительно постоянен в молоке, тогда как уровни ЭПК и ДГК, в частности ДГК, изменчивы и зависят от пищевых привычек матери [51]. Обзорное исследование, проведенное Лауритценом и Карлсоном, показало, что вклад материнской диеты и запасов ЖК, синтезируемых молочной железой, в состав ЖК молока зависит от времени приема пищи/длительности голодания [52]. Таким образом, как рацион питания кормящих матерей, так и запасы жирных кислот в организме матери могут влиять на жировой состав грудного молока [53]. Нишимура и др. продемонстрировали, что содержание ДГК и ЭПК в рационе матери в III триместре беременности напрямую связано с содержанием этих жирных кислот в зрелом грудном молоке. Кроме того, то же исследование на людях показало прямую связь между соотношением n-3 и n-6 в рационе в послеродовой период и составом молока [54].

Заключение

Таким образом, состояние питания матери и потребление жирных кислот во время беременности и/или лактации являются критическими факторами, которые тесно связаны с нормальным фетальным и постнатальным развитием, которые влияют на изменения в фетальном программировании и на индивидуальный риск развития метаболических заболеваний на протяжении жизни. Плод и новорожденный могут синтезировать насыщенные и мононенасыщенные жирные кислоты, но имеют ограниченную способность синтезировать ДЦПНЖК, что делает их зависимыми от потребления матерью с питанием и статуса ДЦПНЖК у матери в организме. Учитывая влияние потребления ПНЖК матерью во время беременности и/или лактации на состояние здоровья потомства, три пункта можно считать приоритетными для контроля: индивидуальные эффекты n-3 и n-6 ПНЖК, важность баланса между n-3 и n-6 в рационе матери и роль n-3 и n-6 в составе тела и метаболического здоровья потомства. Биологическое действие ЭПК и ДГК разделить непросто, и ключевой показатель, определяющий обеспеченность организма ДЦПНЖК, — индекс омега-3 — зависит от поступления в организм обеих кислот: как ЭПК, так и ДГК. Дополнительное экзогенное поступление в организм ДЦПНЖК отдельно и/или в виде витаминно-минеральных комплексов может положительно повлиять на исходы родов и состояние новорожденного.

Список литературы / References

- Mathias PC, Elmihri G, de Oliveira JC, Delayre-Orthez C, Barella LF, Tófolo LP, Fabricio GS, Chango A, Abdennebi-Najar L. Maternal diet, bioactive molecules, and exercising as reprogramming tools of metabolic programming. *Eur. J. Nutr.* 2014 Apr; 53 (3): 711–22. DOI: 10.1007/s00394-014-0654-7. Epub 2014 Jan 28. PMID: 24468940.
- Ravelli A., van der Meulen J., Michels R., Osmond C., Barker D., Hales C., Bleker O. (1998). Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. *The Lancet.* 351 (9097), 173–177. DOI: 10.1016/S0140-6736 (97) 07244-9
- Novak E. M., Keller B. O., Innis S. M. (2012). Metabolic development in the liver and the implications of the n-3 fatty acid supply. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology.* 302 (2), G250–G259. DOI: 10.1152/ajpgi.00189.2011
- Kelsall CJ, Hoile SP, Irvine NA, Masoodi M, Torrens C, Lillycrop KA, Calder PC, Clough GF, Hanson MA, Burdge GC. Vascular dysfunction induced in offspring by maternal dietary fat involves altered arterial polyunsaturated fatty acid biosynthesis. *PLoS One.* 2012; 7 (4): e34492. DOI: 10.1371/journal.pone.0034492. Epub 2012 Apr 3. PMID: 22509311; PMCID: PMC3317992.
- Su HM, Hsieh PH, Chen HF. A maternal high n-6 fat diet with fish oil supplementation during pregnancy and lactation in rats decreases breast cancer risk in the female offspring. *J Nutr Biochem.* 2010 Nov; 21 (11): 1033–7. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2009.08.007. Epub 2009 Dec 1. PMID: 19954943.
- Azain M. J. Role of fatty acids in adipocyte growth and development. *J. Anim Sci.* 82 (3) (2004), pp. 916–924. DOI: 10.2527/2004.823916x. PMID: 15032450.
- Massiera F, Saint-Marc P, Seydoux J, Murata T, Kobayashi T, Narumiya S, Guesnet P, Amri EZ, Negrel R, Ailhaud G. Arachidonic acid and prostacyclin signaling promote adipose tissue development: a human health concern? *J. Lipid. Res.* 2003 Feb; 44 (2): 271–9. DOI: 10.1194/jlr.M200346-JLR200. Epub 2002 Nov 4. PMID: 12576509.
- de Vries, Paul S.; Gielen, Marij; Rizopoulos, Dimitris; Rump, Patrick; Godschalk, Roger; Hornstra, Gerard; Zeegers, Maurice P. (2014). Association between polyunsaturated fatty acid concentrations in maternal plasma phospholipids during pregnancy and offspring adiposity at age 7: The MEFA cohort. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)*, 91(3), 81–85. DOI: 10.1016/j.plefa.2014.04.002
- Ailhaud G, Guesnet P, Cunnane SC. An emerging risk factor for obesity: does disequilibrium of polyunsaturated fatty acid metabolism contribute to excessive adipose tissue development? *Br. J. Nutr.* 2008 Sep; 100 (3): 461–70. DOI: 10.1017/S0007114508911569. Epub 2008 Feb 28. PMID: 18307824.
- Ailhaud G, Massiera F, Weill P, Legrand P, Alessandri JM, Guesnet P. Temporal changes in dietary fats: role of n-6 polyunsaturated fatty acids in excessive adipose tissue development and relationship to obesity. *Prog Lipid Res.* 2006 May; 45 (3): 203–36. DOI: 10.1016/j.plipres.2006.01.003. Epub 2006 Feb 10. PMID: 16516300.
- Moon RJ, Harvey NC, Robinson SM, Ntani G, Davies JH, Inskip HM, Godfrey KM, Dennison EM, Calder PC, Cooper C; SWS Study Group. Maternal plasma polyunsaturated fatty acid status in late pregnancy is associated with offspring body composition in childhood. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013 Jan; 98 (1): 299–307. DOI: 10.1210/jc.2012-2482. Epub 2012 Nov 16. PMID: 23162098; PMCID: PMC3604685.
- Zamai N, Cortie CH, Jarvie EM, Onyiaodike CC, Alrehaili A, Francois M, Freeman DJ, Meyer BJ. In pregnancy, maternal HDL is specifically enriched in, and carries the highest proportion of, DHA in plasma. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2020 Dec; 163: 102209. DOI: 10.1016/j.plefa.2020.102209. Epub 2020 Nov 12. PMID: 33227644.
- Basak S, Mallick R, Banerjee A, Pathak S, Duttaroy AK. Maternal Supply of Both Arachidonic and Docosahexaenoic Acids Is Required for Optimal Neurodevelopment. *Nutrients.* 2021 Jun 16; 13 (6): 2061. DOI: 10.3390/nu13062061. PMID: 34208549; PMCID: PMC8234848.
- Duttaroy AK, Basak S. Maternal Fatty Acid Metabolism in Pregnancy and Its Consequences in the Feto-Placental Development. *Front Physiol.* 2022 Jan 20; 12: 787848. DOI: 10.3389/fphys.2021.787848. PMID: 35126178; PMCID: PMC8811195.
- Minokawa Y, Sawada Y, Nakamura M. The Influences of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on the Development of Skin Cancers. *Diagnostics (Basel).* 2021 Nov 19; 11 (11): 2149. DOI: 10.3390/diagnostics11112149. PMID: 34829495; PMCID: PMC8620049.
- Dyall S. C., Carlisle A., Gibson E. L., Strike S. Blood levels of the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid are associated with gait and lower limb power in older females. *Proceedings of the nutrition society.* 2015; 74 (OCE2): E168–E168. <https://doi.org/10.1017/S002966511500186X>
- Jones PJH, Rideout T. Lipids, sterols, and their metabolites. In: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease.* 11th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
- Jones PJH, Papamandjaris AA. Lipids: cellular metabolism. In: Erdman JW, MacDonald IA, Zeisel SH, eds. *Present Knowledge in Nutrition.* 10th ed. Washington, DC: Wiley-Blackwell; 2012: 132–48.
- Harris WS. Omega-3 fatty acids. In: Coates PM, Betz JM, Blackman MR et al., eds. *Encyclopedia of Dietary Supplements.* 2nd ed. London and New York: Informa Healthcare; 2010: 577–86.20.
- So J, Wu D, Lichtenstein AH, Tai AK, Matthan NR, Maddipati KR, Lamón-Fava S. EPA and DHA differentially modulate monocyte inflammatory response in subjects with chronic inflammation in part via plasma specialized pro-resolving lipid mediators: A randomized, double-blind, crossover study. *Atherosclerosis.* 2021 Jan; 316: 90–98. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.11.018. Epub 2020 Dec 7. PMID: 33303222.
- Makrides M, Best K, Yelland L. et al. A Randomized Trial of Prenatal n-3 Fatty Acid Supplementation and Preterm Delivery. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381: 1035–1045.
- Plotnikova E. Yu., Sinkova M. N., Isakov L. K. The role of omega-3 unsaturated acids in the prevention and treatment of various diseases. *Lechashchiy vrach.* 2018; 7: 63–67. <https://doi.org/10.31684/25418475-2023-2-15>
- Orlova S. V., Nikitina E. A., Prokopenko E. V., Balashova N. V., Vodolazkaya A. N., Pronina O. E. Passion for omega: the role of omega-3 PUFAs during pregnancy for health of the offspring. *Medical alphabet.* 2022; (4): 8–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-4-8-12>
- Gil-Sánchez A, Koletzko B, Larqué E. Current understanding of placental fatty acid transport. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2012 May; 15 (3): 265–72. DOI: 10.1097/MCO.0b013e3283523b6e. PMID: 22450774.
- Crawford MA, Hassam AG, Stevens PA. Essential fatty acid requirements in pregnancy and lactation with special reference to brain development. *Prog Lipid Res.* 1981; 20: 31–40. DOI: 10.1016/0163-7827 (81) 90011-4. PMID: 7342095.
- Jensen RG. The lipids in human milk. *Prog Lipid Res.* 1996 Mar; 35 (1): 53–92. DOI: 10.1016/0163-7827 (95) 00010-0. PMID: 9039426.
- Alessandri JM, Guesnet P, Vancassel S, Astorg P, Denis I, Langelier B, Aïd S, Pommès-Ballihaut C, Champell-Potokar G, Lavialle M. Polyunsaturated fatty acids in the central nervous system: evolution of concepts and nutritional implications throughout life. *Reprod Nutr. Dev.* 2004 Nov-Dec; 44 (6): 509–38. DOI: 10.1051/rnd:2004063. PMID: 15762297.
- Joffre C, Nadjjar A, Lebbadi M, Calon F, Laye S. n-3 LCPUFA improves cognition: the young, the old and the sick. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2014 Jul-Aug; 91 (1–2): 1–20. DOI: 10.1016/j.plefa.2014.05.001. Epub 2014 May 14. PMID: 24908517.

29. Whalley LJ, Fox HC, Wahle KW, Starr JM, Deary IJ. Cognitive, aging, childhood intelligence, and the use of food, supplements: possible involvement of n-3 fatty acids. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 80 (6): 1650e7.
30. Hibbeln JR, Davis JM, Steer C. et al. Maternal seafood, consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes, in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. *Lancet.* 2007; 369 (9561): 578e85.
31. U. S. Department of Agriculture. Dietary Guidelines for Americans, 2020–2025. external link disclaimer 9th ed. 2020.
32. Oken E, Radesky JS, Wright RO, Bellinger DC, Amarasiwardena CJ, Kleinman KP. et al. Maternal fish intake during pregnancy, blood mercury levels, and child cognition at age 3 years in a US cohort. *Am. J. Epidemiol.* 2008; 167: 1171–81.
33. Hibbeln JR, Davis JM, Steer C, Emmett P, Rogers I, Williams C, Golding J. Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. *Lancet.* 2007 Feb 17; 369 (9561): 578–85. DOI: 10.1016/S0140-6736 (07) 60277-3. PMID: 17307104.
34. Krauss-Etschmann S, Shadid R, Campoy C. et al. Effects of fishoil and folate supplementation of pregnant women on maternal and fetal plasma concentrations of docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid: a European randomized multicenter trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 85 (5): 1392e400.
35. Jisun So., Dayong Wu., Alice H. Lichtenstein EPA and DHA differentially modulate monocyte inflammatory response in subjects with chronic inflammation in part via plasma specialized pro-resolving lipid mediators: A randomized, double-blind, crossover study. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.11.018>
36. Allaire J., Couture P., Leclerc M. et al. A randomized, crossover, head-to-head comparison of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid supplementation to reduce inflammation markers in men and women: the Comparing EPA to DHA (ComparED) Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2016; 104: 280–287.
37. Verburg BO, Steegers EA, De Ridder M, Snijders RJ, Smith E, Hofman A. et al. New charts for ultrasound dating of pregnancy and assessment of fetal growth: longitudinal data from a population-based cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 31 (4): 388–96.
38. Glaser C, Demmelmair H, Koletzko B. High-throughput analysis of fatty acid composition of plasma glycerophospholipids. *J. Lipid. Res.* 2010; 51 (1): 216–21.
39. Cao J, Schwichtenberg KA, Hanson NQ, Tsai MY. Incorporation and clearance of omega-3 fatty acids in erythrocyte membranes and plasma phospholipids. *Clin. Chem.* 2006; 52 (12): 2265–72.
40. Grootendorst-van Mil NH, Tiemeier H, Steenweg-de Graaff J, Koletzko B, Demmelmair H, Jaddoe VVW, Steegers EAP, Steegers-Theunissen RPM. Maternal plasma n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids during pregnancy and features of fetal health: Fetal growth velocity, birth weight and duration of pregnancy. *Clin Nutr.* 2018 Aug; 37 (4): 1367–1374. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.06.010. Epub 2017 Jun 10. PMID: 28651830.
41. Hao Y, Sun X, Wen N, Song D, Li H. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Med. Sci.* 2021 Aug 26; 18 (4): 890–899. DOI: 10.5114/aoms/141577. PMID: 35832715; PMCID: PMC9266948.
42. Larque E, Gil-Sanchez A, Prieto-Sanchez MT, Koletzko B. Omega 3 fatty acids, gestation and pregnancy outcomes. *Br. J. Nutr.* 2012; 107, Suppl 2: S77–84.
43. Szajewska H, Horvath A, Koletzko B. Effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of women with low-risk pregnancies on pregnancy outcomes and growth measures at birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 83 (6): 1337e44.
44. Horvath A, Koletzko B, Szajewska H. Effect of supplementation of women in high-risk pregnancies with long-chain polyunsaturated fatty acids on pregnancy outcomes and growth measures at birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br. J. Nutr.* 2007; 98 (2): 253e9.
45. Joss-Moore LA, Wang Y, Baack ML, Yao J, Norris AW, Yu X, Callaway CW, McKnight RA, Albertine KH, Lane RH. IUGR decreases PPARγ and SETD8 Expression in neonatal rat lung and these effects are ameliorated by maternal DHA supplementation. *Early Hum Dev.* 2010 Dec; 86 (12): 785–91. DOI: 10.1016/j.earhumdev.2010.08.026. Epub 2010 Sep 24. PMID: 20869820; PMCID: PMC3138525.
46. Novak E.M., Keller B. O., Innis S. M. Metabolic development in the liver and the implications of the n-3 fatty acid supply. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* 2012; 302 (2): G250–G259.
47. Kuzawa CW. Adipose tissue in human infancy and childhood: an evolutionary perspective. *Am. J. Phys Anthropol.* 1998; suppl 27: 177–209.
48. Haggarty P. Placental regulation of fatty acid delivery and its effect on fetal growth – a review. *Placenta.* 2002; 23, Suppl A: S28–38.
49. Allen KG, Harris MA. The role of n-3 fatty acids in gestation and parturition. *Exp. Biol. Med. (Maywood).* 2001; 226 (6): 498–506.
50. Orlova S. V., Nikitina E. A., Balashova N. V., Prokopenko E. V. Once again about omega: the effect of omega-3 PUFAs on the composition of mother's milk and children's health. *Medical alphabet.* 2022; (3): 34–38. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-3-34-38>
51. Agostoni, Carlo; Brunetti, Isabella; Marco, Alessia. (2005). Polyunsaturated Fatty Acids in Human Milk and Neurological Development in Breastfed Infants. *Current Pediatric Reviews*, Volume 1, Issue 1, 2005, 25–30. DOI: 10.2174/1573396052953435
52. Lauritzen L, Carlson SE. Maternal fatty acid status during pregnancy and lactation and relation to newborn and infant status. *Matern Child Nutr.* 2011 Apr; 7 Suppl 2 (Suppl 2): 41–58. DOI: 10.1111/j.1740-8709.2011.00303.x. PMID: 21366866; PMCID: PMC6860497.
53. Daud AZ, Mohd-Esa N, Azlan A, Chan YM. The trans fatty acid content in human milk and its association with maternal diet among lactating mothers in Malaysia. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2013; 22 (3): 431–42. DOI: 10.6133/apjcn.2013.22.3.09. PMID: 23945414.
54. Nishimura RY, Barbeiri P, Castro GS, Jordão AA Jr, Perdoná Gda S, Sartorelli DS. Dietary polyunsaturated fatty acid intake during late pregnancy affects fatty acid composition of mature breast milk. *Nutrition.* 2014 Jun; 30 (6): 685–9. DOI: 10.1016/j.nut.2013.11.002. Epub 2013 Nov 19. PMID: 24613435.

Статья поступила / Received 17.07.24

Получена после рецензирования / Revised 23.07.24

Принята в печать / Accepted 24.07.24

Сведения об авторах

Орлова Светлана Владимировна, д.м.н., проф., зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии, главный научный сотрудник^{1,2}. E-mail: orlova-sv@rudn.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591

Прокопенко Елена Валерьевна, врач-эндокринолог, диетолог, руководитель отдела развития и сопровождения медицинских информационных систем и сервисов⁵. E-mail: elvprokopenko@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3811-9459

Никитина Елена Александровна, к.м.н., доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии¹, научный сотрудник², эксперт Методического аккредитационно-симуляционного центра³. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333

Батышева Татьяна Тимофеевна, д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, директор², глав. внештатный детский специалист невролог ДЗМ, глав. внештатный детский специалист по медицинской реабилитации МЗ РФ, зав. кафедрой неврологии, физической, реабилитационной медицины и психологии детского возраста¹. ORCID: 0000-0003-0928-2131

Балашова Наталья Валерьевна, к.б.н., доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии¹, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики факультета усовершенствования врачей³. E-mail: BalashovaN77@mail.ru. SPIN: 2355–6837. Author ID: 832745. ORCID: 0000-0002-0548-3414

Алексеева Марина Валерьевна, к.м.н., зам. директора по организационно-методической работе^{1,2}. ORCID: 0000-0001-8448-8493

Водолазкая Ангелина Николаевна, врач-диетолог⁶. E-mail: drvodolazkaya@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5203-1082

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН), Москва, Россия

² ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы», Россия

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», Москва, Россия

⁵ ООО «ИНВИТРО», Москва, Россия

⁶ Австрийская клиника микронутриентной терапии Biogena, Москва, Россия

Автор для переписки: Орлова Светлана Владимировна. E-mail: rudn_nutr@mail.ru

About authors

Orlova Svetlana V., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Dietetics and Clinical Nutrition, Chief Researcher^{1,2}. E-mail: rudn_nutr@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591

Prokopenko Elena V., endocrinologist, nutritionist, head of Dept for Development and Support of Medical Information Systems and Services⁵. E-mail: elvprokopenko@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3811-9459

Nikitina Elena A., PhD Med, associate professor of Dept of Dietetics and Clinical Nutrition¹, research fellow², expert of the Methodological Accreditation and Simulation Center³. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333

Batyshova Tatyana T., DM Sci (habil.), director², head, freelance pediatric specialist neurologist at Dept of Healthcare, head, freelance children's specialist in medical rehabilitation of the Ministry of Health of the Russian Federation, head of Dept of Neurology, Physical, Rehabilitation Medicine and Childhood Psychology¹, Honored Doctor of the Russian Federation. ORCID: 0000-0003-0928-2131

Balashova Natalya V., PhD Bio Sci, assistant professor at Dept of Dietetics and Clinical Nutrition¹, assistant professor at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics of the Faculty of Advanced Training of Doctors³. E-mail: BalashovaN77@mail.ru SPIN: 2355–6837. Author ID: 832745. ORCID: 0000-0002-0548-3414

Alekseeva Marina V., PhD Med, deputy director for Organizational and Methodological Work². ORCID: 0000-0001-8448-8493

Vodolazkaya Angelina N., dietitian⁶. E-mail: drvodolazkaya@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5203-1082

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

² Scientific and Practical Center for Pediatric Psychoneurology of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

³ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow

⁴ M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Scientific Research Institute ("MONIKI"), Moscow, Russia

⁵ "INVITRO" Limited Liability Company, Moscow, Russia

⁶ Austrian Clinic of Micronutrient Therapy Biogena, Moscow, Russia

Corresponding author: Orlova Svetlana V. E-mail: rudn_nutr@mail.ru

For citation: Orlova S.V., Prokopenko E.V., Nikitina E.A., Batysheva T.T., Balashova N.V., Alekseeva M.V., Vodolazkaya A.N. The complementary role of eicosapentaenoic and docosahexaenoic fatty acids in the nutrition of pregnant and lactating women. *Medical alphabet.* 2024; (16): 25–30. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-16-25-30>



Стресс и метаболизм: роль отдельных микронутриентов в коррекции нарушений

Е. А. Никитина^{1,2,3}, С. В. Орлова^{1,2}, Т. Т. Батышева^{1,2}, Н. В. Балашова^{1,3}, М. В. Алексеева²,
Е. В. Прокопенко⁵, А. Н. Водолазкая⁶

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» имени Патриса Лумумбы» (РУДН), Москва, Россия

² ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы», Россия

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», Москва, Россия

⁵ ООО «ИНВИТРО», Москва, Россия

⁶ Австрийская клиника микронутриентной терапии Biogena, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В последнее десятилетие наблюдается стремительный рост заболеваемости как стресс-индуцированных психических нарушений, так и метаболических заболеваний (ожирение, сахарный диабет и др.). В основе этих нарушений могут лежать общие патогенетические механизмы, включающие активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, изменение клеточного гомеостаза и энергетического метаболизма. Питание может оказывать как положительное, так и негативное влияние на адаптационные резервы организма и обмен веществ. Наша статья посвящена описанию роли редко используемых для оптимизации рациона питания микронутриентов, таких как тирозин, магний, трехвалентный хром и витаминоподобные вещества в регуляции метаболизма и устойчивости к стрессу.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: стресс, метаболизм, метаболический синдром, диета, тирозин, магний, хром, холин, инозитол.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Публикация выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства РУДН.

Stress and Metabolism: The Role of Individual Micronutrients in Correcting Disorders

E. A. Nikitina^{1,2,3}, S. V. Orlova^{1,2}, T. T. Batysheva^{1,2}, N. V. Balashova^{1,3}, M. V. Alekseeva²,
E. V. Prokopenko⁵, A. N. Vodolazkaya⁴

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

² Scientific and Practical Center for Pediatric Psychoneurology of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

³ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

⁴ M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Scientific Research Institute ("MONIKI"), Moscow, Russia

⁵ "INVITRO" Limited Liability Company, Moscow, Russia

⁶ Austrian Clinic of Micronutrient Therapy Biogena, Moscow, Russia

SUMMARY

In the last decade, there has been a rapid increase in the incidence of both stress-induced mental disorders and metabolic diseases (obesity, diabetes, etc.). These disorders may be based on common pathogenetic mechanisms, including activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, changes in cellular homeostasis and energy metabolism. Nutrition can have both positive and negative effects on the body's adaptive reserves and metabolism. Our article is devoted to the description of the role of micronutrients rarely used to optimize the diet, such as tyrosine, magnesium, trivalent chromium and vitamin-like substances in the regulation of metabolism and stress resistance.

KEYWORDS: stress, metabolism, metabolic syndrome, diet, tyrosine, magnesium, chromium, choline, inositol.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

The publication was supported by the RUDN Strategic Academic Leadership Program.

Введение

Стремительно меняющийся образ жизни населения развитых стран, включающий снижение физической активности, изменение рациона питания, изменение экологии и существенно возросшую информационную нагрузку, а также пандемия COVID-19 привели к существенному

росту как связанной со стрессом психопатологии [1], так и неинфекционной заболеваемости, включая ожирение [2]. Согласно данным ВОЗ, в 2022 году 2,5 млрд (43 %) взрослых жителей Земли имели избыточный вес, и 890 млн (16 %) из них страдали ожирением [3].

Стресс, как реакция организма на действие чрезвычайных раздражителей, включает изменение не только психологического статуса, но и метаболизма. В процессе эволюции сформировались несколько механизмов, опосредующих стрессовую реакцию, включая стимуляцию симпатической нервной системы, высвобождение гормонов гипофиза, изменение обмена веществ с целью увеличения поставки энергетических субстратов в жизненно важные органы. Сложная система нейромедиаторов (норадреналин, серотонин, дофамин), воспалительных маркеров и нейропептидов (грелин, соматостатин, галанин и др.) принимает участие в регуляции клеточного гомеостаза и энергетического метаболизма. Они влияют на обмен веществ, микробиоту кишечника и пищевое поведение [4]. Если резкое повышение уровня кортизола способствует выживанию наиболее приспособленных организмов, то хроническое воздействие стресса и длительное воздействие кортизола становятся дезадаптивными и могут привести к развитию заболеваний, включая артериальную гипертензию, ожирение, онкологические заболевания, нарушения психического здоровья, сердечно-сосудистые заболевания и повышенную восприимчивость к инфекциям [5–8].

Между стрессом и ожирением, в первую очередь абдоминальным, существует сложная двунаправленная связь. Стресс снижает способность к самоконтролю и изменяет пищевое поведение, стимулируя переедание и преимущественное потребление высококалорийных продуктов, богатых жирами и сахаром [9]. В свою очередь, люди с ожирением и эмоциогенным пищевым поведением реже употребляют продукты, являющиеся основой здорового рациона питания, и чаще едят фастфуд и продукты, богатые углеводами. В их рационе содержится больше жиров и натрия, и значительно меньше пищевых волокон, витаминов B1, B9 и C, магния и калия [10], что, в свою очередь, снижает адаптационные резервы.

Питание может оказывать как положительное, так и отрицательное влияние на устойчивость организма к действию стрессовых факторов. Снижают адаптационные резервы микробиологические, токсические и радиологические загрязнители пищи, нерациональное несбалансированное питание, алкоголь, сахар и кофеин в больших количествах. Защитное действие оказывает здоровый сбалансированный рацион с физиологическим содержанием макро- и микронутриентов [11].

Учитывая негативное влияние хронического стресса на метаболизм, целесообразно обогащать рацион липотропными факторами (холин, лецитин и др.), а также веществами, которые могут оказывать двойное действие на нервную систему и обмен веществ. Из микронутриентов при стрессе необходимо обращать повышенное внимание на адекватную обеспеченность витаминами C, E, D и группы B, а также минеральными веществами, такими как магний и цинк [12, 13]. Витамин B6 может снизить тревогу у пожилых женщин, а витамин C с замедленным высвобождением в высокой дозе уменьшает тревожность и стресс-индуцированный подъем артериального давления [14]. Наша статья посвящена отдельным микронутриентам, которые реже используются для оптимизации рациона питания и дополнительное введение которых в рацион способно повысить адаптационные резервы человека.

Тирозин

L-Тирозин – нейтральная аминокислота, из которой образуются три нейромедиатора: дофамин, норадреналин и адреналин. Помимо этого, тирозин используется для синтеза тиреоидных гормонов и других белков организма. В условиях стресса при активации катехоламинергической системы повышается синтез дофамина и норадреналина в мозге. Образующийся норадреналин подавляет секрецию кортиколиберина в гипоталамусе и за счет этого уменьшает образование АКТГ и подъем кортикостерона (аналога кортизола) в плазме на фоне стресса у крыс [15].

Синтез дофамина и норадреналина в мозге зависит от обеспеченности организма тирозином. Пероральный прием тирозина увеличивает концентрацию адреналина, норадреналина и дофамина как на периферии, так и в центральной нервной системе [16]. Его прием наиболее целесообразен в условиях недостаточного образования катехоламинов, физиологически сниженного у пожилых людей или относительного при разных формах стресса [17]. У пожилых людей дополнительный прием улучшает терморегуляцию в условиях холода, восстанавливая ослабленную вазоконстрикцию [18], а также влияет на функцию мозга, модулируя мотивацию и изменяя когнитивный контроль [19].

Острый стресс оказывает негативное влияние на исполнительные функции мозга: ухудшает рабочую память и когнитивную гибкость, но практически не влияет на тормозный контроль [20]. Тирозин способствует повышению когнитивных способностей в условиях стресса [21, 22]. Однократный прием тирозина в дозах 100–300 мг/кг массы тела оказывает положительное влияние на производительность рабочей памяти, когнитивную гибкость, торможение, конвергентное мышление и рассуждения [17, 23, 24]. Дополнительный прием тирозина улучшает рабочую память и помогает выполнять трудные умственные задачи [25]. Тирозин также повышает когнитивную гибкость – способность переключаться с одной мысли на другую, а также улучшает работоспособность в условиях многозадачности [26]. Установлено, что тирозин положительно влияет на отдельные когнитивные функции в условиях недостатка сна [27].

Температурный фактор является одним из сильнейших физических стрессоров, негативно влияющих на физическую и умственную производительность. В условиях холода, но не жары, тирозин улучшал когнитивные и психомоторные (меткость стрельбы) способности [28, 29]. При сочетании холода и гипоксии тирозин уменьшал головокружение, спутанность сознания, усталость, враждебность и напряжение [30].

В экстремальных спортивных и военных условиях тирозин не влиял на физические показатели (производительность и выносливость) [31], но улучшал когнитивные функции (бдительность, готовность прикладывать умственные усилия) в условиях стресса, вызванного сочетанием физической нагрузки и высокой температуры окружающей среды [32]. Дополнительный прием тирозина повышает бдительность, ускоряет время принятия решения, распознавание образов, кодирование и сложное поведение (например, ориентирование по карте и компасу) [30, 33].

В настоящее время тирозин наряду с кофеином рассматривается в качестве основного ноотропного вещества для оптимизации рациона питания военных [34], в том числе в условиях депривации сна [35].

В описанных исследованиях тирозин применялся в дозах от 500 мг до 12 г в день. Однако необходимо иметь в виду, что верхний уровень потребности тирозина установлен ВОЗ на уровне 14 мг/кг, что равно ~1 г тирозина для человека весом 70 кг. Принимать тирозин в более высокой дозе нецелесообразно, так как активность тирозингидроксилазы при таких обстоятельствах близка к насыщению [36] и избыток тирозина не будет превращаться в ДОФА. Поскольку тирозин использует единый переносчик через гематоэнцефалический барьер с такими аминокислотами, как фенилаланин и триптофан, для повышения биодоступности тирозина целесообразно не есть белковую пищу на ночь и принимать тирозин натощак [16].

Магний

Магний играет ключевую роль в регуляции как стрессовой реакции, так и обмена веществ. Он влияет на активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (уменьшает высвобождение АКТГ и снижает концентрацию кортизола), принимает участие в регуляции синаптической передачи (глутаматные и ГАМК рецепторы) и клеточного энергообмена, повышает стабильность мембран [37, 38]. В клинических исследованиях было показано, что дополнительный прием магния способствует уменьшению отдельных симптомов стресса: усталости, раздражительности, проблем сна [39].

Наряду с изменением психологического состояния дополнительный прием магния способствует улучшению метаболических и физиологических показателей, оказывает противовоспалительное и антиоксидантное действие. У студентов, испытывавших типичные стрессовые факторы (недосыпание, недоедание и недостаток физической активности) и получавших 250 мг/д магния дважды в день в течение 4 недель, наблюдалось снижение концентрации кортизола и провоспалительного ИЛ-6 [40] в сыворотке крови. В дозе 400 мг/д магний оказывал положительное влияние на вариабельность сердечного ритма, повышая активность парасимпатической системы [41].

Известно, что недостаточное потребление магния является одним из факторов риска развития сахарного диабета 2 типа (СД 2) [42], метаболического синдрома (МС) [43] и артериальной гипертензии (АГ) [44]. Метаанализ 26 исследований, объединивших 1219 636 участников, показал, что по сравнению с низким потреблением магния (227 мг/д) высокий уровень потребления (363 мг/д) был связан с уменьшением риска развития СД2 на 22%. Дополнительный прием добавок магния на протяжении в среднем 11,8 нед. способствовал снижению концентрации глюкозы в плазме натощак на 0,32 ммоль/л (95% ДИ: -0,59, -0,05), ГТТ – на 0,30 ммоль/л (95% ДИ: -0,58, -0,02), инсулина натощак – на 0,17 мМЕ/л (95% ДИ: -0,30, -0,04), НОМА-IR – на 0,41 (95% ДИ: -0,71, -0,11), а также триглицеридов, систолического и диастолического артериального давления [45].

Влияние дополнительного приема магния на массу тела было показано в метаанализе 22 рандомизированных клинических исследований (РКИ). В исследованиях использовались дозы магния от 48 до 450 мг в день, продолжительность его приема варьировалась от 6 до 24 недель. Прием магния способствовал снижению ИМТ в среднем на 0,21 кг/м² (95% ДИ: -0,41, -0,001, $p=0,048$, $I^2=89,5\%$), при этом эффект наблюдался в первую очередь у людей с инсулинорезистентностью, ожирением и дефицитом магния. При подгрупповом анализе значимое изменение массы тела и обхвата талии отмечалось также у женщин и у участников с гипертензией [46]. Важно отметить, что у людей с ожирением дополнительный прием магния способствует уменьшению размера талии в среднем на 2,09 см (95% ДИ: -4,12, -0,07, $p=0,040$) [47]. Как показал метаанализ 11 исследований, при наличии хронического вялотекущего воспаления и концентрации С-реактивного белка (СРБ) выше 3 мг/л добавки магния значительно снижают СРБ, в среднем на -1,12 мг/л (95% ДИ: -2,05, -0,18, $p=0,019$) [48].

При выборе препаратов магния для оптимизации рациона питания при стрессе необходимо учитывать не только дозу, но и форму магния. Положительное влияние на обмен веществ оказывают разные формы магния, однако вопрос о нейрональном действии является спорным, поскольку не все соли магния легко проникают в ЦНС. При 24-часовой внутривенной инфузии сульфата магния и повышении концентрации магния в крови на 169% содержание магния в спинномозговой жидкости возрастало всего на 15% [49]. Были разработаны специальные формы, эффективно повышающие внутримозговую концентрацию магния. Пероральный прием L-треоната магния в течение 4 недель способствовал повышению на 21,6% концентрации магния в цереброспинальной жидкости и улучшению функционального состояния нейронов: повышению синаптической пластичности и плотности синапсов в областях мозга, критически важных для исполнительной функции и памяти, таких как префронтальная кора и гиппокамп у животных [50]. Прием треоната магния подавляет нейровоспаление [51], улучшает способность к обучению, рабочую, краткосрочную и долгосрочную память у крыс [52], а также стимулирует угасание памяти о страхе и предотвращает ее чрезмерное обобщение, что приводит к снижению тревожности. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 44 взрослых 50–70 лет с когнитивными нарушениями прием треоната магния (1,5–2 г/д) на протяжении 12 недель способствовал улучшению когнитивных и управляющих функций [53]. Положительное влияние треоната магния на нервную систему было показано также у здоровых людей [54], у взрослых с синдромом дефицита внимания и гиперактивности [55] и онкологических пациентов с болевым синдромом [56].

Важно отметить, что магний наиболее эффективно действует в синергизме с другими микронутриентами. У здоровых людей, находящихся в состоянии тяжелого стресса (количество баллов по шкале DASS-42 ≥ 25), прием магния в комплексе с витамином B6 на 24% сильнее уменьшал симптомы стресса по сравнению с монопрепаратом магния [57]. Комплекс магния и витамина B6 также уменьшал тревогу при предменструальном синдроме у женщин [14].

Для улучшения когнитивных функций у здоровых людей в возрасте 18–65 лет применялась комбинация треоната магния с фосфатидилсерином, витаминами B6, C и D [54].

Хром

Хорошо дополняет действие магния трехвалентный хром. Он принимает участие в метаболизме углеводов и липидов, и его дефицит приводит к формированию инсулинорезистентности [58]. Необходимо отметить, что дефицит хрома регистрировался только у тяжело больных людей, получавших полное парентеральное питание. Дефицит хрома у здоровых людей, придерживающихся обычного сбалансированного питания, не встречается [59].

Молекулярные механизмы действия хрома до сих пор не установлены, однако предполагают, что хром может выступать в качестве кофактора, усиливая взаимодействие между инсулином и его периферическими рецепторами [59]. Для выявления дефицита хрома рекомендуется использовать глюкозотолерантный тест до и после дополнительного приема хрома. Снижение исходно повышенных значений будет указывать на имеющуюся недостаточность [60].

В настоящее время применение хрома для коррекции гипергликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, ожирением и у пациентов, не страдающих диабетом, не рекомендуется Европейской ассоциацией клинического питания и метаболизма (ESPEN) и Американской диабетической ассоциацией [59, 60]. Вместе с тем многочисленные клинические исследования и систематические обзоры указывают на потенциальную пользу от приема хрома при имеющихся метаболических нарушениях.

Положительное влияние хрома на липидный обмен опосредовано несколькими механизмами, в том числе усилением окисления свободных жирных кислот [61], повышением скорости превращения глюкозы в ацетил-КоА и активности ЛХАТ, подавлением ГМГ-КоА-редуктазы, снижением образования, ускорением этерификации и выведения холестерина [62]. В метаанализе 24 РКИ было продемонстрировано гиполипидемическое действие добавок хрома. Снижение концентрации триглицеридов составило в среднем 6,54 мг/дл (95 % ДИ: –13,08, –0,00, $p=0,050$), общего холестерина – 7,77 мг/дл (95 % ДИ: от –11,35 до –4,18, $p<0,001$). Одновременно наблюдалось повышение содержания ЛПВП на 2,23 мг/дл. Статистически достоверных изменений концентрации ЛПНП не происходило. Наиболее выраженное положительное влияние на липидный обмен хром оказывал при приеме в дозе более 200 мкг в день [62, 63]. У людей ≥ 55 лет дополнительный прием хрома способствовал снижению содержания жировой массы в организме [64].

Хром также положительно влияет на другие механизмы, лежащие в основе развития метаболического синдрома, такие как артериальная гипертензия, хроническое воспаление и оксидативный стресс. Согласно результатам метаанализа 11 РКИ, дополнительный прием хрома способствует небольшому, но статистически достоверному снижению систолического и диастолического артериального давления на 2,51 (95 % ДИ: –4,97, –0,05, $p=0,04$) и 1,04 мм рт. ст. (95 % ДИ: –1,96, –0,12, $p=0,026$) соответственно [65].

Хром способствует подавлению воспалительной реакции. На фоне его приема отмечается снижение концентрации высокочувствительного СРБ (вЧСРБ) в сыворотке на 0,87 мг/дл (95 % ДИ: –1,49, –0,26), ФНО- α – на 0,97 пг/мл (95 % ДИ: –1,92, –0,01), а также незначительное снижение ИЛ-6 на 0,45 пг/мл (95 % ДИ: –1,18, 0,29) [66]. Антиоксидантное действие хрома было продемонстрировано в метаанализе 10 РКИ, объединившем 595 участников. Дополнительный прием хрома способствовал повышению концентрации глутатиона на 64,79 мг/дл (95 % ДИ: 22,43, 107,15; $p=0,003$), а в форме пиколината хрома он также повышал суммарную антиоксидантную емкость (ТАС) [67].

Комбинация хрома с магнием действует эффективнее, чем каждый из элементов по отдельности. В исследовании Zhao Y. с соавт. (2024) 120 человек с нарушением толерантности к глюкозе и инсулинорезистентностью были случайным образом разделены на 4 группы, получавшие хром, магний, комплекс магния с хромом или плацебо. Через 3 месяца у пациентов в группе, получавшей комплекс, концентрации глюкозы в плазме натощак, ГТТ через 2 часа, инсулин натощак и индекс НОМА-IR снизились и были значительно ниже, а ЛПВП – выше по сравнению с тремя другими группами ($p<0,05$). Сочетанный прием микроэлементов также способствовал более выраженному снижению перекисного окисления липидов и воспаления [68].

У женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) прием комплекса хрома с карнитином приводил не только к снижению маркеров воспаления и оксидативного стресса, но и способствовал улучшению показателей психического здоровья, оцениваемых по шкале депрессии Бека и шкале депрессии, тревоги и стресса (DASS) [69].

Инозит

Еще одним микронутриентом, одновременно оказывающим влияние на функцию головного мозга и обмен веществ, является шестиатомный спирт циклогексана инозит. Он представляет собой карбоциклический сахар, природный изомер глюкозы.

Ранее инозит называли витамином B8, однако это некорректно, так как он синтезируется в организме человека и не является эссенциальным веществом. В природе существуют 9 структурных изомеров инозита, из которых миоинозитол (МИ) является самым распространенным [70]. Большая часть инозита поступает в организм человека с пищей (фрукты, особенно цитрусовые, бобовые, овощи, цельнозерновые, мясные и молочные продукты). Потребление миоинозитола с пищей варьируется от 225 до 1500 мг/д на 1800 ккал [71]. Для дополнительного приема в составе специализированной пищевой продукции для взрослых, включая БАД к пище, адекватным суточным уровнем потребления считается 500 мг инозита, верхним допустимым – 1500 мг [72].

Инозит, образующийся из него в клетках фосфатидилинозит и некоторые из их моно- и полифосфатов действуют как вторичные посредники в ряде путей внутриклеточной передачи сигнала, включая сигнальные пути инсулина [73]. Они принимают участие в регуляции формирования цитоскелета, нервной проводимости,

концентрации внутриклеточного кальция (Ca^{2+}), поддержания мембранного потенциала клеток, расщепления жиров и экспрессии генов.

В клетках мозга фосфатидилинозитольный цикл выполняет функцию вторичного мессенджера, связанного с норадренергическими (α -1), серотонинергическими (5-HT_{2A} и 5-HT_{2C}), холинергическими (мускариновыми) и дофаминергическими (D₁) рецепторами [74]. В ряде исследований было показано, что дополнительный прием инозита способствует более выраженному улучшению состояния при депрессии, панических и обсессивно-компульсивном расстройстве, чем плацебо. Несмотря на положительные результаты, на данный момент эффективность инозита в отношении психических расстройств остается дискуссионной, отчасти из-за гетерогенности исследований. Необходимо отметить, что в исследованиях применялись более высокие дозы инозита (6–18 г), чем физиологические, несмотря на это, они обладали хорошей переносимостью [73, 75, 76].

Метаболическое действие инозита хорошо изучено. Доказано, что его дополнительный прием способствует снижению массы тела, улучшает углеводный и липидный обмен и стабилизирует репродуктивную функцию женщин при СПКЯ.

В метаанализе, объединившем результаты 15 контролируемых исследований, дополнительный прием инозита способствовал снижению ИМТ в среднем на 0,41 кг/м² (95 % ДИ: –0,78, –0,04; $p=0,028$) у взрослых. Эффект был более клинически значимым у участников с избыточным весом или ожирением и у женщин с СПКЯ. В сравнении с другими формами миоинозита оказывал более сильное влияние на снижение ИМТ [77].

В метаанализе Miñambres I. (2019) инозит не снижал ИМТ, но повышал чувствительность к инсулину. Дополнительный прием инозита способствовал снижению глюкозы в плазме натощак – на 0,44 ммоль/л (95 % ДИ: –0,65, –0,23), ПГТТ-75 – на 0,69 ммоль/л (95 % ДИ: –1,14, –0,23), инсулина натощак – на 38,49 пмоль/л (95 % ДИ: –52,63, –24,36), НОМА-IR – на 1,96 ммоль × мЕд/л (95 % ДИ: –2,62, –1,30). Применялись разные формы (миоинозитол, D-хироинозитол, пинитол) и дозы (1200–4000 мг/д) инозита, а исследования включали не только пациентов с нарушениями углеводного обмена, но и здоровых людей (беременные женщины), что может объяснять гетерогенность результатов в отношении массы тела. У пациентов с исходной гипергликемией снижение концентрации глюкозы натощак составило 0,6 ммоль/л (95 % ДИ: –0,98, –0,22), что сравнимо с эффектом, наблюдаемым при приеме таких гипогликемических лекарственных препаратов, как ингибиторы альфа-глюкозидазы [78]. У беременных женщин дополнительный прием миоинозитола в дозе 4000 мг в день на ранних сроках беременности способствовал снижению риска развития гестационного диабета на 70 % (ОР=0,30, 95 % ДИ: 0,18, 0,49, $p<0,00001$). Он также уменьшал потребность в инсулинотерапии, частоту преждевременных родов и неонатальной гипогликемии [79].

В 2024 году рабочая группа Итальянского общества эндокринологии опубликовала согласованное заявление

о применении инозитов при нарушениях женской репродуктивной функции. Согласно ему добавки МИ могут использоваться для улучшения регулярности менструального цикла и ановуляции при СПКЯ. Миоинозитол может применяться у субфертильных женщин с или без СПКЯ с целью уменьшения дозы р-ФСГ, используемой для стимуляции яичников во время ЭКО, но его не следует применять для повышения клинической частоты наступления беременности или живорождения. Дополнительный прием МИ может применяться для первичной профилактики гестационного сахарного диабета, но не для улучшения исходов беременности у женщин с ГСД. Миоинозитол можно добавлять к фолиевой кислоте на этапе прекоцепции женщинам, у которых предыдущая беременность была осложнена формированием дефекта нервной трубки (ДНТ) плода, для снижения риска ДНТ у новорожденных. Дополнительный прием МИ может использоваться во время беременности для снижения риска макросомии и неонатальной гипогликемии у матерей с риском ГСД [80].

По гипотоническому действию инозит превосходит многие другие микронутриенты. В метаанализе 7 РКИ прием инозита способствовал снижению САД на 5,69 мм рт. ст. (95 % ДИ: –7,35, –4,02, $p<0,001$), ДАД – на 7,12 мм рт. ст. (95 % ДИ: от –10,18 до –4,05, $p<0,001$). При подгрупповом анализе было выявлено, что у лиц с метаболическим синдромом при приеме инозита более 8 недель и в дозе 4000 мг эффект усиливается [81].

У женщин с метаболическими нарушениями на фоне избыточной массы тела, сахарного диабета, СПКЯ или метаболического синдрома в период менопаузы дополнительный прием инозита оказывал положительное влияние на липидный обмен. Наблюдалось значительное снижение концентрации триглицеридов (SMD – 1,24; 95 % ДИ, –1,84, –0,64; $p<0,001$), общего холестерина (SMD – 1,09; 95 % ДИ, –1,83, –0,55; $p<0,001$) и холестерина ЛПНП (SMD – 1,31; 95 % ДИ, –2,23, –0,39; $p=0,005$). Не было отмечено влияния добавок инозита на ЛПВП (SMD – 0,20; 95 % ДИ, –0,27, 0,67; $p=0,40$). В метаанализ были включены 14 РКИ с продолжительностью от 6 недель до 12 месяцев. Дозы инозита варьировались от 688 мг до 4000 мг/день [82].

Холин

Дополняет действие инозита холин, еще одно витаминоподобное вещество с двойным действием, на функцию мозга и метаболизм. Из холина образуется ряд активных метаболитов, включая нейромедиатор ацетилхолин, мембранные фосфолипиды фосфатидилхолин и сфингомиелин, а также донор метильной группы бетаин. Несмотря на то что холин может синтезироваться в организме человека, его недостаточно для удовлетворения физиологических потребностей. Адекватным уровнем потребления холина для взрослых считается 500 мг в день [83]. Холин в большом количестве содержится в баклажанах, а также в печени, молоке, яйцах и арахисе [60, 84]. Потребность в холине возрастает во время беременности, поскольку он важен для функции плаценты, роста плода и развития мозга. Доступность холина зависит отчасти от кишечной микробиоты. Эндогенный синтез холина катализируется

ферментом фосфатидил-этаноламин-N-метилтрансфераза (ФЭМТ), активность которого регулируется эстрогенами. Это объясняет различия в эндогенной продукции и появлении клинических признаков истощения холина до и после менопаузы, а также во время беременности.

Дефицит холина может возникать даже у здоровых людей при несбалансированном питании. У здоровых добровольцев переход на диету, содержащую 50 мг/д холина для человека массой 70 кг на срок до 6 недель, приводил к появлению симптомов повреждения печени и/или мышц у 77% мужчин, 80% женщин в постменопаузе и у 44% женщин в пременопаузальном периоде. В печени наблюдались изменения, соответствующие картине неалкогольного стеатоза, подтвержденные МРТ и/или повышением печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, ГГТ или ЛГ). Субклиническое повреждение мышц диагностировалось по повышенному уровню креатинфосфокиназы. Эти симптомы исчезали через несколько недель после возвращения холина в рацион питания. Необходимо отметить, что у части мужчин (6 из 26) симптомы дефицита появлялись уже на первом этапе исследования, когда диета содержала 550 мг/70 кг в сутки, что считается адекватной дозой для взрослых [85]. Это может указывать на повышенную потребность в холине у определенных групп населения.

В популяционных исследованиях было показано, что употребление большого количества холина с пищей может снижать риск развития отдельных заболеваний. Так, при обследовании 3214 человек в канадской провинции Ньюфаундленд было обнаружено положительное влияние пищевого холина на состав тела. Была выявлена обратная корреляция между потреблением холина и такими показателями ожирения, как общее содержание жировой массы (%), отложение жира на туловище (% trunk fat), и антропометрическими показателями (масса тела, индекс массы тела, окружность талии, соотношение талии к бедрам) как у женщин, так и у мужчин (г в диапазоне от –0,13 до –0,47, $p < 0,001$) [86]. В исследовании NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) с участием 5525 человек в период с 2011 по 2018 год изучалось влияние количества потребляемого с пищей холина на риск развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. После корректировки по возрасту, полу, расе, этнической принадлежности и физической активности была обнаружена обратная связь между потреблением холина и развитием ИБС, инсульта и атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний [87]. Недостаточное потребление холина во время беременности увеличивает риск развития дефекта нервной трубки плода. Напротив, более высокое потребление холина матерью во второй половине беременности и в раннем послеродовом периоде (от 550 мг до 1 г/д дополнительно к рациону) способствовало лучшему нейрокognитивному развитию ребенка [88].

В странах Таможенного союза в составе специализированной пищевой продукции разрешено использовать следующие формы холина: холина хлорид, холина цитрат и холина битартрат, при этом потребление в составе БАД не должно превышать верхний допустимый уровень – 1000 мг [72]. В составе лекарственных препаратов

применяются холина альфосцерат [89] и метаболит холина – цитиколин (цитидиндифосфат-холин) [90], оказывающие нейропротективное и ноотропное действия.

Заключение

Учитывая сочетанный характер психологических, поведенческих и физиологических изменений, происходящих при действии стрессовых факторов, подходы к оптимизации рациона питания также должны носить комплексный характер. Для повышения адаптационных резервов организма и профилактики метаболических нарушений необходимо своевременно корректировать рацион питания с использованием дополнительных источников микронутриентов.

При недостаточном потреблении с пищей необходимо обогащать рацион питания отдельными аминокислотами, полиненасыщенными жирными кислотами омега-3 и пищевыми волокнами. У женщин незаменимые жирные кислоты могут быть эффективны в снижении уровня кортизола в слюне и уровня стресса во время беременности, а также предменструальной или менопаузальной тревоги в отсутствие депрессии. Аминокислота L-теанин, содержащаяся в большом количестве в листьях зеленого чая, способствует уменьшению уровня стресса и тревоги у людей, подвергающихся стрессовым воздействиям [91].

Наряду с хорошо изученными ПНЖК, витаминами группы В и пробиотиками в рацион можно вводить также положительно влияющие на функцию мозга и метаболизм микронутриенты, такие как L-тирозин, треонат магния, трехвалентный хром в форме пиколината и витаминopodobные вещества, такие как холин и инозит. Их взаимодополняющее действие уменьшает тревогу и другие стресс-индуцированные изменения психики, улучшает углеводный и липидный обмен и потенциально может снизить риск развития хронических неинфекционных заболеваний.

Список литературы / References

1. COVID-19 pandemic triggers 25% increase in prevalence of anxiety and depression worldwide. WHO. <https://www.who.int/news/item/02-03-2022-covid-19-pandemic-triggers-25-increase-in-prevalence-of-anxiety-and-depression-worldwide>
2. Shu J, Jin W. Prioritizing non-communicable diseases in the post-pandemic era based on a comprehensive analysis of the GBD 2019 from 1990 to 2019. *Sci Rep*. 2023 Aug 16; 13 (1): 13325. DOI: 10.1038/s41598-023-40595-7
3. Obesity and overweight. WHO. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
4. Bremner JD, Moazzami K, Wittbrodt MT, Nye JA, Lima BB, Gillespie CF, Rapaport MH, Pearce BD, Shah AJ, Vaccarino V. Diet, Stress and Mental Health. *Nutrients*. 2020 Aug 13; 12 (8): 2428. DOI: 10.3390/nu12082428
5. Russell G, Lightman S. The human stress response. *Nat Rev Endocrinol*. 2019 Sep; 15 (9): 525–534. DOI: 10.1038/s41574-019-0228-0
6. Chen YJ, Lin CL, Li CR, Huang SM, Chan JY, Fang WH, Chen WL. Associations among integrated psychoneuroimmunological factors and metabolic syndrome. *Psychoneuroendocrinology*. 2016 Dec; 74: 342–349. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2016.09.027
7. Tenk J, Mátrai P, Hegyi P, Rostás I, Garami A, Szabó I, Hartmann P, Pétervári E, Czopf L, Hussain A, Simon M, Szűjő S, Balaskó M. Perceived stress correlates with visceral obesity and lipid parameters of the metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2018 Sep; 95: 63–73. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2018.05.014
8. Li C, Tao T, Tang Y, Lu H, Zhang H, Li H, Liu X, Guan W, Niu Y. The association of psychological stress with metabolic syndrome and its components: cross-sectional and bidirectional two-sample Mendelian randomization analyses. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Dec 8; 14: 1212647. DOI: 10.3389/fendo.2023.1212647
9. Kumar R, Rizvi MR, Saraswat S. Obesity and Stress: A Contingent Paralysis. *Int J Prev Med*. 2022 Jun 24; 13: 95. DOI: 10.4103/ijpvm.IJPVM_427_20
10. Belancourt-Núñez A, Torres-Castillo N, Martínez-López E, De Loera-Rodríguez CO, Durán-Barajas E, Márquez-Sandoval F, Bernal-Orozco MF, Garaulet M, Vizmanos B. Emotional Eating and Dietary Patterns: Reflecting Food Choices in People with and without Abdominal Obesity. *Nutrients*. 2022 Mar 25; 14 (7): 1371.
11. Aucoin M, LaChance L, Naidoo U, Remy D, Shekdar T, Sayar N, Cardozo V, Rawana T, Chan I, Cooley K. Diet and Anxiety: A Scoping Review. *Nutrients*. 2021 Dec 10; 13 (12): 4418. DOI: 10.3390/nu13124418
12. Нутрициальные подходы к профилактике и лечению стресса: учебно-методическое пособие / С.В. Орлова [и др.]. 2-е изд., перераб и доп. М., 2014. 40 с. Nutritional approaches to the prevention and treatment of stress: a teaching aid / S.V. Orlova [et al.]. 2nd edition, revised and enlarged. Moscow, 2014. 40 p.

13. Young LM, Pipingas A, White DJ, Gauci S, Scholey A. A Systematic Review and Meta-Analysis of B Vitamin Supplementation on Depressive Symptoms, Anxiety, and Stress: Effects on Healthy and 'At-Risk' Individuals. *Nutrients*. 2019 Sep 16; 11 (9): 2232. DOI: 10.3390/nu11092232
14. McCabe D, Lisy K, Lockwood C, Colbeck M. The impact of essential fatty acid, B vitamins, vitamin C, magnesium and zinc supplementation on stress levels in women: a systematic review. *JBI Database System Rev Implement Rep*. 2017 Feb; 15 (2): 402–453. DOI: 10.11124/JBISIR-2016-002965
15. Reinstein DK, Lehnert H, Wurtman RJ. Dietary tyrosine suppresses the rise in plasma corticosterone following acute stress in rats. *Life Sci*. 1985 Dec 9; 37 (23): 2157–63. DOI: 10.1016/0024-3205 (85) 90566-1
16. Jongkees BJ, Hommel B, Kühn S, Colzato LS. Effect of tyrosine supplementation on clinical and healthy populations under stress or cognitive demands – A review. *J. Psychiatr. Res.* 2015 Nov; 70: 50–7. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2015.08.014
17. Kühn S, Dözel S, Colzato L, Norman K, Gallinat J, Brandmaier AM, Lindenberger U, Widaman KF. Food for thought: association between dietary tyrosine and cognitive performance in younger and older adults. *Psychol. Res.* 2019 Sep; 83 (6): 1097–1106. DOI: 10.1007/s00426-017-0957-4
18. Lang JA, Smaller KA. Oral L-tyrosine supplementation augments the vasoconstriction response to whole-body cooling in older adults. *Exp Physiol*. 2017 Jul 1; 102 (7): 835–844. DOI: 10.1113/EP086329
19. Fröbse M, Westbroek A, Bloemendaal M, Aarts E, Cools R. Catecholaminergic modulation of the cost of cognitive control in healthy older adults. *PLoS One*. 2020 Feb 21; 15 (2): e0229294. DOI: 10.1371/journal.pone.0229294
20. Shields GS, Szalma MA, Yonelinas AP. The effects of acute stress on core executive functions: A meta-analysis and comparison with cortisol. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2016 Sep; 68: 651–668. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.06.038
21. Altipoe S, Zeno SA, Lee C, Crawford C, Khorsan R, Walter AR, Deuster PA. Tyrosine for Mitigating Stress and Enhancing Performance in Healthy Adult Humans, a Rapid Evidence Assessment of the Literature. *Mil Med*. 2015 Jul; 180 (7): 754–65. DOI: 10.7202/MILMED-D-14-00594
22. Mathar D, Erfanian Abdouf M, Marrenbach T, Tuzsuz D, Peters J. The catecholamine precursor Tyrosine reduces autonomic arousal and decreases decision thresholds in reinforcement learning and temporal discounting. *PLoS Comput Biol*. 2022 Dec 22; 18 (12): e1010785. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1010785
23. Colzato LS, Jongkees BJ, Sellaro R, van den Wildenberg WP, Hommel B. Eating to stop: tyrosine supplementation enhances inhibitory control but not response execution. *Neuropsychologia*. 2014 Sep; 62: 398–402. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2013.12.027
24. Colzato LS, de Haan AM, Hommel B. Food for creativity: tyrosine promotes deep thinking. *Psychol Res*. 2015 Sep; 79 (5): 709–14. DOI: 10.1007/s00426-014-0610-4
25. Thomas JR, Lockwood PA, Singh A, Deuster PA. Tyrosine improves working memory in a multitasking environment. *Pharmacol Biochem Behav*. 1999 Nov; 64 (3): 495–500. DOI: 10.1016/S0091-3057 (99) 00094-5
26. Steenbergen L, Sellaro R, Hommel B, Colzato LS. Tyrosine promotes cognitive flexibility: evidence from proactive vs. reactive control during task switching performance. *Neuropsychologia*. 2015 Mar; 69: 50–5. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2015.01.022
27. Magill RA, Waters WF, Bray GA, Valaoufa J, Smith SR, Lieberman HR, McNevin N, Ryan DH. Effects of tyrosine, phentermine, caffeine D-amphetamine, and placebo on cognitive and motor performance deficits during sleep deprivation. *Nutr. Neurosci.* 2003 Aug; 6 (4): 237–46. DOI: 10.1080/1028415031000120552
28. O'Brien C, Mahoney C, Tharion WJ, Sils IV, Castellani JW. Dietary tyrosine benefits cognitive and psychomotor performance during body cooling. *Physiol Behav*. 2007 Feb 28; 90 (2–3):301–7. DOI: 10.1016/j.physbeh.2006.09.027
29. Coull N, Christmas B, Watson P, Horsfall R, Taylor L. Tyrosine Ingestion and Its Effects on Cognitive and Physical Performance in the Heat. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2016 Feb; 48 (2): 277–86. DOI: 10.1249/MSS.0000000000000757
30. Banderet LE, Lieberman HR. Treatment with tyrosine, a neurotransmitter precursor, reduces environmental stress in humans. *Brain Res Bull*. 1989 Apr; 22 (4): 759–62. DOI: 10.1016/0361-9230 (89) 90096-8
31. Solon-Júnior LJ, Boulosa Alvarez DA, Martinez Gonzalez B, da Silva Machado DG, de Lima-Junior D, de Sousa Fortes L. The effect of tyrosine supplementation on whole-body endurance performance in physically active population: A systematic review and meta-analysis including GRADE qualification. *J. Sports Sci*. 2023 Nov; 41 (22): 2045–2053. DOI: 10.1080/02640414.2024.2309434
32. Coull NA, Watkins SL, Aldous JW, Warren LK, Christmas BC, Dascombe B, Mauger AR, Abt G, Taylor L. Effect of tyrosine ingestion on cognitive and physical performance utilising an intermittent soccer performance test (ISPT) in a warm environment. *Eur. J. Appl. Physiol*. 2015 Feb; 115 (2): 373–86. DOI: 10.1007/s00421-014-3022-7
33. Meeusen W, Decroix L. Nutritional Supplements and the Brain. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2018 Mar 1; 28 (2): 200–211. DOI: 10.1123/jisnem.2017-0314
34. Vine CAJ, Spurr TJ, Blacker SD. Food for thought: dietary nootropics for the optimisation of military operators' cognitive performance. *BMJ Mil Health*. 2024 Jun 8; e002706. DOI: 10.1136/military-2024-002706
35. Pomeroy DE, Tooley KL, Probert B, Wilson A, Kemps E. A Systematic Review of the Effect of Tyrosine Supplements on Cognitive Performance in Healthy Young Adults and Military Personnel. *Nutrients*. 2020 Feb 20; 12 (2): 545. DOI: 10.3390/nu12020545
36. Brodnik ZD, Double M, España RA, Jaskiw GE. L-Tyrosine availability affects basal and stimulated catecholamine indices in prefrontal cortex and striatum of the rat. *Neuropharmacology*. 2017 Sep 1; 123: 159–174. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.05.030
37. Ismail AAA, Ismail AA. Chronic magnesium deficiency and human disease: time for reappraisal? *QJM*. 2018 Nov 1; 111 (11): 759–763.
38. Boyle NB, Lawton C, Dye L. The Effects of Magnesium Supplementation on Subjective Anxiety and Stress-A Systematic Review. *Nutrients*. 2017 Apr 26; 9 (5): 429. DOI: 10.3390/nu9050429
39. Pickering G, Mazur A, Troussellard M, Bienkowski P, Yaltseva N, Amessou M, Noah L, Pouteau E. Magnesium Status and Stress: The Vicious Circle Concept Revisited. *Nutrients*. 2020 Nov 28; 12 (12): 3672. DOI: 10.3390/nu12123672
40. Zogović D., Pešić V., Dmitrasinović G., Dajak M., Plečas B., Batinić B., Popović D., Ignjatović S. Pituitary-gonadal, pituitary-adrenocortical hormonal and IL-6 levels following long-term magnesium supplementation in male students. *J. Med. Biochem*. 2014; 33: 291–298. DOI: 10.2478/jomb-2014-0016
41. Wienecke E, Nolden C. Langzeit-HRV-Analyse zeigt Stressreduktion durch Magnesiumzufuhr [Long-term HRV analysis shows stress reduction by magnesium intake]. *MMW Fortschr Med*. 2016 Dec; 158 (Suppl 6): 12–16. German. DOI: 10.1007/s15006-016-9054-7
42. Han M, Zhang Y, Fang J, Sun M, Liu Q, Ma Z, Hu D, Gong X, Liu Y, Jin L, Liu Z, Ma Y. Associations between dietary magnesium intake and hypertension, diabetes, and hyperlipidemia. *Hypertens Res*. 2024 Feb; 47 (2): 331–341. DOI: 10.1038/s41404-023-01439-z
43. Moore-Schiltz L, ANutritionIbert JM, Singer ME, Swain J, Nock NL. Dietary intake of calcium and magnesium and the metabolic syndrome in the National Health and Examination (NHANES) 2001–2010 data. *Br J Nutr*. 2015 Sep 28; 114 (6): 924–35.
44. Han H, Fang X, Wei X, Liu Y, Jin Z, Chen Q, Fan Z, Aseeth J, Hiyoshi A, He J, Cao Y. Dose-response relationship between dietary magnesium intake, serum magnesium concentration and risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr. J.* 2017 May 5; 16 (1): 26. DOI: 10.1186/s12937-017-0247-4
45. Zhao B, Deng H, Li B, Chen L, Zou F, Hu L, Wei Y, Zhang W. Association of magnesium consumption with type 2 diabetes and glucose metabolism: A systematic review and pooled study with trial sequential analysis. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2020 Mar; 36 (3): e3243.
46. Askari M, Mozaffari H, Jafari A, Ghanbari M, Darooghegi Mofrad M. The effects of magnesium supplementation on obesity measures in adults: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2021; 61 (17): 2921–2937. DOI: 10.1080/10408398.2020.1790498.
47. Rafiee M, Ghavami A, Rashidian A, Hadi A, Askari G. The effect of magnesium supplementation on anthropometric indices: a systematic review and dose-response meta-analysis of clinical trials. *Br. J. Nutr.* 2021 Mar 28; 125 (6): 644–656. DOI: 10.1017/S0007114520003037
48. Simental-Mendia LE, Sahebkar A, Rodriguez-Moran M, Zambrano-Galvan G, Guerrero-Romero F. Effect of Magnesium Supplementation on Plasma C-reactive Protein Concentrations: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Curr Pharm Des*. 2017; 23 (31): 4678–4686. DOI: 10.2174/1381612823666170525153605
49. McKee JA, Brewer RP, Macy GE, Phillips-Bute B, Campbell KA, Borel CO, Reynolds JD, Warner DS. Analysis of the brain bioavailability of peripherally administered magnesium sulfate: A study in humans with acute brain injury undergoing prolonged induced hypermagnesemia. *Crit Care Med*. 2005 Mar; 33 (3): 661–6. DOI: 10.1097/01.ccm.0000156293.55868.b2
50. Shen Y, Dai L, Tian H, Xu R, Li F, Li Z, Zhou J, Wang L, Dong J, Sun L. Treatment Of Magnesium-L-Threonate Elevates The Magnesium Level In The Cerebrospinal Fluid And Attenuates Motor Deficits And Dopamine Neuron Loss In A Mouse Model Of Parkinson's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019 Nov 11; 15: 3143–3153. DOI: 10.2147/NDT.S230688
51. Li S, Yi H, Yuan F, Zhang X, Zhong Y, Huang Y. Oral application of magnesium-L-threonate alleviates radicular pain by inhibiting neuro-inflammation dependent central sensitization of rats. *Brain Res*. 2024 Sep 15; 1839: 148910. DOI: 10.1016/j.brainres.2024.148910
52. Slutsky I, Abumaria N, Wu LJ, Huang C, Zhang L, Li B, Zhao X, Govindarajan A, Zhao MG, Zhuo M, Tonegawa S, Liu G. Enhancement of learning and memory by elevating brain magnesium. *Neuron*. 2010 Jan 28; 65 (2): 165–77. DOI: 10.1016/j.neuron.2009.12.026
53. Liu G, Weinger JG, Lu ZL, Xue F, Sadehpoor S. Efficacy and Safety of MMF5-01, a Synapse Density Enhancer, for Treating Cognitive Impairment in Older Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J. Alzheimers Dis*. 2016; 49 (4): 971–90. DOI: 10.3233/JAD-150538
54. Zhang C, Hu Q, Li S, Dai F, Qian W, Hewlings S, Yan T, Wang Y. A Magtein® Magnesium L-Threonate, -Based Formula Improves Brain Cognitive Functions in Healthy Chinese Adults. *Nutrients*. 2022 Dec 8; 14 (24): 5235. DOI: 10.3390/nu14245235
55. Surman C, Vaudreuil C, Boland H, Rhodewalt L, DiSalvo M, Biederman J. L-Threonate Acid Magnesium Salt Supplementation in ADHD: An Open-Label Pilot Study. *J. Diet Suppl.* 2021; 18 (2): 119–131. DOI: 10.1080/19390211.2020.1731044
56. Wu S, Jin T, Ma B, Ji Y, Huang X, Wang P, Liu X, Krylov BV, Liu X, Ma K. Oral application of magnesium-L-threonate enhances analgesia and reduces the dosage of opioids needed in advanced cancer patients-A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer Med*. 2023 Feb; 12 (4): 4343–4351. DOI: 10.1002/cam4.4922
57. Pouteau E, Kabir-Ahmadi M, Noah L, Mazur A, Dye L, Hellhammer J, Pickering G, Dubray C. Superiority of magnesium and vitamin B6 over magnesium alone on severe stress in healthy adults with low magnesemia: A randomized, single-blind clinical trial. *PLoS One*. 2018 Dec 18; 13 (12): e0208454. DOI: 10.1371/journal.pone.0208454
58. Maret V. Chromium Supplementation in Human Health, Metabolic Syndrome, and Diabetes. *Metab Syndr Life Sci*. 2019 Jan 14; 19: /books/9783110527872/9783110527872-015/9783110527872-015.xml. DOI: 10.1515/9783110527872-015
59. Afzal S, Ocasio Quinones GA. Chromium Deficiency. 2024 Jun 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 35881755.
60. Berger MM, Shenkin A, Schweinlin A, Amrein K, Augsburger M, Biesalski HK, Bischoff SC, Caser MP, Gundogan K, Lepp HL, de Man AOE, Mescogiuri G, Pietka M, Pironi L, Rezzì S, Cuesta C. ESPEN micronutrient guideline. *Clin. Nutr.* 2022 Jun; 41 (6): 1357–1424. DOI: 10.1016/j.clnu.2022.02.015
61. Lewicki S, Rattman D., Kuryl T., Snochowski M., Debski B. The effect of chromium (III) on fatty acid metabolism and insulin path related gene expression in mouse myocytes cell line C2C12. *Zywnosc-Nauka Technologia Jakosc* 16 (2009) 183-194. <https://journal.ptfz.org/magazine-archiw/slawomir-lewicki-dariusz-rattman-tomasz-kuryl-marek-snochowski-bogdan-debski-wplyw-chromu-iii-na-metabolizm-kwasow-luszczykowych-oraz-ekspresje-genow-szlaku-insulinowego-w-komorkach-miesniowych/>
62. Asbaghi O, Naeini F, Ashary-Larky D, Moradi S, Zakeri N, Eslampour E, Kelishadi MR, Naeini AA. Effects of chromium supplementation on lipid profile in patients with type 2 diabetes: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2021 Jul; 66: 126741. DOI: 10.1016/j.jtemb.2021.126741
63. Xia J, Yu J, Xu H, Zhou Y, Li H, Yin S, Xu D, Wang Y, Xia H, Liao W, Wang S, Sun G. Comparative effects of vitamin and mineral supplements in the management of type 2 diabetes in primary care: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res*. 2023 Feb; 188: 106647. DOI: 10.1016/j.phrs.2023.106647
64. Vajdi M, Khajeh M, Safaei E, Moeinolsadat S, Mousavi S, Seyedhosseini-Ghaheh H, Abbasalizad-Farhangi M, Askari G. Effects of chromium supplementation on body composition in patients with type 2 diabetes: A dose-response systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2024 Jan; 81: 127338. DOI: 10.1016/j.jtemb.2023.127338
65. Lari A, Fatahi S, Sohoul MH, Shidfar F. The Impact of Chromium Supplementation on Blood Pressure: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Randomized-Controlled Trials. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2021 Jul; 28 (4): 333–342. DOI: 10.1007/s40292-021-00456-8
66. Zhang X, Cui L, Chen B, Xiong Q, Zhan Y, Ye J, Yin Q. Effect of chromium supplementation on hs-CRP, TNF-α and IL-6 as risk factor for cardiovascular diseases: A meta-analysis of randomized-controlled trials. *Complement Ther. Clin. Pract.* 2021 Feb; 42: 101291. DOI: 10.1016/j.ctcp.2020.101291
67. Amini MR, Sheikholessein F, Djafari F, Jafari A, Djafarian K, Shab-Bidar S. Effects of chromium supplementation on oxidative stress biomarkers. *Int J. Vitam Nutr. Res*. 2023 Jun; 93 (3): 241–251. DOI: 10.1024/0300-9831/a000706

68. Zhao Y, Zhou M, Shang Y, Dou M, Gao S, Yang H, Zhang F. Effects of co-supplementation of chromium and magnesium on metabolic profiles, inflammation, and oxidative stress in impaired glucose tolerance. *Diab Vasc Dis Res*. 2024 Jan-Feb; 21 (1): 14791641241228156.
69. Jamilian M, Foroozanfar F, Kavossian E, Aghadavod E, Amirani E, Mahdavinia M, Mafi A, Asemi Z. Carnitine and chromium co-supplementation affects mental health, hormonal, inflammatory, genetic, and oxidative stress parameters in women with polycystic ovary syndrome. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2019 Mar 5; 1–9. DOI: 10.1080/0167482X.2018.1557144
70. Thomas MP, Mills SJ, Potter BV. The «Other» Inositols and Their Phosphates: Synthesis, Biology, and Medicine (with Recent Advances in myo-Inositol Chemistry). *Angew Chem Int Ed Engl*. 2016 Jan 26; 55 (5): 1614–50. DOI: 10.1002/anie.201502227
71. Clements RS Jr, Darnell B. Myo-inositol content of common foods: development of a high-myo-inositol diet. *Am J Clin Nutr*. 1980 Sep; 33 (9): 1954–67. DOI: 10.1093/ajcn/33.9.1954
72. Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к продукции (товарам), подлежащей санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) [утв. Решением Комиссии Таможенного союза от 28 мая 2010 года № 299]. http://www.eurasiancommission.org/ru/act/lexnreg/depsanmer/sanmer/Pages/P2_299.aspx
73. Palatnik A, Frolov K, Fux M, Benjamin J. Double-blind, controlled, crossover trial of inositol versus fluvoxamine for the treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2001 Jun; 21 (3): 335–9.
74. Concerto C, Chiarenza C, Di Francesco A, Natale A, Privitera I, Rodolico A, Trovato A, Aguglia A, Fiscaro F, Pennisi M, Bella R, Petralia A, Signorelli MS, Lanza G. Neurobiology and Applications of Inositol in Psychiatry: A Narrative Review. *Curr Issues Mol Biol*. 2023 Feb 20; 45 (2): 1762–1778. DOI: 10.3390/cimb45020113
75. Zulfarina MS, Syarifah-Naratiqah SB, Nazrun SA, Sharif R, Naina-Mohamed I. Pharmacological Therapy in Panic Disorder: Current Guidelines and Novel Drugs Discovery for Treatment-resistant Patient. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2019 May 31; 17 (2): 145–154.
76. Mukai T, Kishi T, Matsuda Y, Iwata N. A meta-analysis of inositol for depression and anxiety disorders. *Hum Psychopharmacol*. 2014 Jan; 29 (1): 55–63.
77. Zarezaadeh M, Dehghani A, Faghfouri AH, Radkhah N, Naemi Kermanshahi M, Hamed Kalamajahi F, Mohammadzadeh Honarvar N, Ghoreishi Z, Ostadrahimi A, Ebrahimi Mamaghani M. Inositol supplementation and body mass index: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Obes Sci Pract*. 2021 Oct 22; 8 (3): 387–397. DOI: 10.1002/osp4.569
78. Miñambres I, Cuixart G, Gonçalves A, Corcoy R. Effects of inositol on glucose homeostasis: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr*. 2019 Jun; 38 (3): 1146–1152.
79. Wei J, Yan J, Yang H. Inositol Nutritional Supplementation for the Prevention of Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2022 Jul 9; 14 (1): 2831. DOI: 10.3390/nu14142831
80. Moretti C, Bonomi M, Dionese P, Federici S, Fulghesu AM, Giannelli J, Giordano R, Guccione L, Maseroli E, Moghetti P, Mioni R, Pivonello R, Sabbadin C, Scaroni C, Tonacchera M, Verde N, Vignozzi L, Gambineri A. Inositols and female reproduction disorders: a consensus statement from the working group of the Club of the Italian Society of Endocrinology (SIE)-Women's Endocrinology. *J Endocrinol Invest*. 2024 Jul 15. DOI: 10.1007/s40618-024-02363-w
81. Hashemi Tari S, Sohoul MH, Lari A, Fatahi S, Rahideh ST. The effect of inositol supplementation on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Clin Nutr ESPEN*. 2021 Aug; 44: 78–84. DOI: 10.1016/j.clnesp.2021.06.017
82. Tabrizi R, Ostadmoammadi V, Lankarani KB, Peymani P, Akbari M, Kolahdoost F, Asemi Z. The effects of inositol supplementation on lipid profiles among patients with metabolic diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids Health Dis*. 2018 May 24; 17 (1): 123.
83. Методические рекомендации МР 2.3.1.0253–21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации», утверждены руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека – Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 22.07.2021. https://www.rosпотреbnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18979
84. Choline. Linus Pauling Institute. Micronutrient Information Center. <https://lpi.oregonstate.edu/mic/other-nutrients/choline>
85. Fischer LM, daCosta KA, Kwok L, Stewart PW, Lu TS, Stabler SP, Allen RH, Zeisel SH. Sex and menopausal status influence human dietary requirements for the nutrient choline. *Am J Clin Nutr*. 2007 May; 85 (5): 1275–85. DOI: 10.1093/ajcn/85.5.1275
86. Gao X, Wang Y, Randell E, Pedram P, Yi Y, Gulliver W, Sun G. Higher Dietary Choline and Betaine Intakes Are Associated with Better Body Composition in the Adult Population of Newfoundland, Canada. *PLoS One*. 2016 May 11; 11 (5): e0155403. DOI: 10.1371/journal.pone.0155403
87. Lin H, Zhong Z, Zhang C, Jin X, Qi X, Lian J. An inverse association of dietary choline with atherosclerotic cardiovascular disease among US adults: a cross-sectional NHANES analysis. *BMC Public Health*. 2024 May 31; 24 (1): 1460. DOI: 10.1186/s12889-024-18837-8
88. Obeid R, Derbyshire E, Schön C. Association between Maternal Choline, Fetal Brain Development, and Child Neurocognition: Systematic Review and Meta-Analysis of Human Studies. *Adv Nutr*. 2022 Dec 22; 13 (6): 2445–2457. DOI: 10.1093/advances/nmac082
89. Холлин альфосцерат. Регистр лекарственных средств России. <https://www.rlsnet.ru/active-substance/xolina-alfoscerat-449>
90. Цитиколлин. Регистр лекарственных средств России. <https://www.rlsnet.ru/active-substance/citicolin-898-farmakologiceskaya-gruppa-veshestva>
91. Williams JL, Everett JM, D'Cunha NM, Sergi D, Georgousopoulou EN, Keegan RJ, McKune AJ, Mellor DD, Anstine N, Naumovski N. The Effects of Green Tea Amino Acid L-Theanine Consumption on the Ability to Manage Stress and Anxiety Levels: a Systematic Review. *Plant Foods Hum Nutr*. 2020 Mar; 75 (1): 12–23. DOI: 10.1007/s11130-019-00771-5

Статья поступила / Received 16.07.24
Получена после рецензирования / Revised 23.07.24
Принята в печать / Accepted 24.07.24

Сведения об авторах

Никитина Елена Александровна, к.м.н., доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии¹, научный сотрудник², эксперт Методического аккредитационно-симуляционного центра³. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333

Орлова Светлана Владимировна, д.м.н., проф., зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии¹, главный научный сотрудник². E-mail: orlova-sv@rudn.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591

Батышева Татьяна Тимофеевна, д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, директор², глав. внештатный детский специалист невролог ДЗМ, глав. внештатный детский специалист по медицинской реабилитации МЗ РФ, зав. кафедрой неврологии, физической, реабилитационной медицины и психологии детского возраста¹. ORCID: 0000-0003-0928-2131

Балашова Наталья Валерьевна, к.б.н., доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии¹, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики факультета усовершенствования врачей⁴. E-mail: BalashovaN77@mail.ru. SPIN: 2355–6837. Author ID: 832745. ORCID: 0000-0002-0548-3414

Алексеева Марина Валерьевна, к.м.н., зам. директора по организационно-методической работе². ORCID: 0000-0001-8448-8493

Прокопенко Елена Валерьевна, врач-эндокринолог, диетолог, руководитель отдела развития и сопровождения медицинских информационных систем и сервисов⁵. E-mail: elvprokopenko@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3811-9459

Водолазкая Ангелина Николаевна, врач-диетолог⁶. E-mail: drvodolazkaya@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5203-1082

¹ ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов» имени Патриса Лумумбы (РУДН), Москва, Россия

² ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы», Россия

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», Москва, Россия

⁵ ООО «ИНВИТРО», Москва, Россия

⁶ Австрийская клиника микронутриентной терапии Biogena, Москва, Россия

Автор для переписки: Орлова Светлана Владимировна. E-mail: rudn_nutr@mail.ru

About authors

Nikitina Elena A., PhD Med, associate professor at Dept of Dietetics and Clinical Nutrition¹, research fellow², expert of Methodological Accreditation and Simulation Center³. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333

Orlova Svetlana V., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Dietetics and Clinical Nutrition, Chief Researcher^{1,2}. E-mail: rudn_nutr@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591

Batyshova Tatyana T., DM Sci (habil.), director², head freelance pediatric specialist neurologist of the Department of Healthcare, head, freelance children's specialist in medical rehabilitation of the Ministry of Health of the Russian Federation, head of Dept of Neurology, Physical, Rehabilitation Medicine and Childhood Psychology¹, Honored Doctor of the Russian Federation. ORCID: 0000-0003-0928-2131

Balashova Natalya V., PhD Bio Sci, assistant professor at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics of the Faculty of Advanced Training of Doctors³, assistant professor at Dept of Dietetics and Clinical Nutrition⁴. E-mail: BalashovaN77@mail.ru. SPIN: 2355–6837. Author ID: 832745. ORCID: 0000-0002-0548-3414

Alekseeva Marina V., PhD Med, deputy director for Organizational and Methodological Work². ORCID – 0000-0001-8448-8493

Prokopenko Elena V., endocrinologist, dietitian⁵. E-mail: elvprokopenko@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3811-9459

Vodolazkaya Angelina N., dietitian⁶. E-mail: drvodolazkaya@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5203-1082

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

² Scientific and Practical Center for Pediatric Psychoneurology of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

³ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

⁴ M. F. Vladimirsky Moscow Regional Scientific Research Institute ("MONIKI"), Moscow, Russia

⁵ "INVITRO" Limited Liability Company, Moscow, Russia

⁶ Austrian Clinic of Micronutrient Therapy Biogena, Moscow, Russia

Corresponding author: Orlova Svetlana V. E-mail: rudn_nutr@mail.ru

Для цитирования: Никитина Е.А., Орлова С.В., Батышева Т.Т., Балашова Н.В., Алексеева М.В., Прокопенко Е.В., Водолазкая А.Н. Стресс и метаболизм: роль отдельных микронутриентов в коррекции нарушений. Медицинский алфавит. 2024; (16): 31–38. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-16-31-38>

For citation: Nikitina E.A., Orlova S.V., Batysheva T.T., Balashova N.V., Alekseeva M.V., Prokopenko E.V., Vodolazkaya A.N. Stress and Metabolism: The Role of Individual Micronutrients in Correcting Disorders. *Medical alphabet*. 2024; (16): 31–38. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-16-31-38>



Микронутриенты и кишечный микробиом: двунаправленное взаимодействие

В. М. Коденцова¹, Д. В. Рисник²

¹ ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», биологический факультет, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Обзор литературы за последние годы осуществляли по базам данных РИНЦ, Google Scholar, Pubmed, ReserchGate.

Цель обзора – характеристика влияния микронутриентов рациона на микробиом кишечника и оценка роли микробиома в обеспечении организма хозяина микронутриентами.

Результаты. Примерно половина (40–65%) всех видов бактерий-прототрофов, населяющих кишечник, способны синтезировать все витамины группы В и являются донорами для бактерий ауксотрофов. Только четыре витамина (В₆, фолат, В₁₂, ниацин) могут вырабатываться в количествах, составляющих около 25% от физиологической потребности человека, однако отсутствие транспортеров для витамина В₁₂ в толстой кишке делает его недоступным для организма хозяина. Менахиноны (витамин К₂), синтезированные кишечными бактериями, не попадают в системный кровоток, что не исключает их локального действия на эпителий кишечника. Недостаток микронутриентов (витамин А, фолаты, железо, цинк) в питании хозяина нарушает состав и функции кишечной микробиоты, прием витаминов (группы В, С, D, E) улучшает состав микробиома. Избыточное потребление некоторых витаминов приводит к попаданию их в толстый кишечник, где они оказывают благотворное влияние на количество и разнообразие бактерий. Микро- и макроэлементы необходимы для обеспечения жизнеспособности представителей микробиоты кишечника, которая также необходима для поддержания оптимального элементного гомеостаза хозяина. Прием пребиотиков (растворимых пищевых волокон) улучшает биодоступность железа, кальция и других минеральных веществ.

Вывод. Микроорганизмы, населяющие желудочно-кишечный тракт человека, двунаправленно взаимодействуют с микронутриентами, входящими в состав рациона, что влияет, с одной стороны, на видовое разнообразие и функции микроорганизмов, а с другой – микробиом влияет на всасывание и биодоступность микронутриентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микробиом кишечника, витамины, макроэлементы, микроэлементы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование выполнено в рамках темы № FGMF-2022-0002.

Micronutrients and the gut microbiome: a bidirectional interaction

V. M. Kodentsova¹, D. V. Risnik²

¹ Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

² Moscow State University M. V. Lomonosov, Moscow, Russia

SUMMARY

A review of the literature in recent years was carried out using the RSCI, Google Scholar, Pubmed, and ResearchGate databases.

The purpose of the review was characterization of the influence of dietary micronutrients on the intestinal microbiome and assessment of the role of the microbiome in providing the host with micronutrients.

Results. Approximately half (40–65%) of all types of prototrophic bacteria inhabiting the intestine are capable of synthesizing all B vitamins and are donors for auxotrophic bacteria. Only four vitamins (B₆, folate, B₁₂, niacin) can be produced in quantities that represent about 25% of a person's physiological requirement, but the lack of transporters for the absorption of vitamin B₁₂ in the colon makes it unavailable to the host. Vitamin K (menaquinones) synthesized by intestinal bacteria does not enter the systemic circulation, which does not exclude their local effect on the intestinal epithelium. A lack of micronutrients (vitamin A, iron, zinc, folate) in the host's diet disrupts the composition and function of the intestinal microbiota; taking vitamins (groups B, C, D, E) improves the composition of the microbiome. Excessive consumption of some vitamins causes them to enter the large intestine, where they have a beneficial effect on the number and diversity of bacteria. Micro- and macroelements are necessary to ensure the viability of representatives of the intestinal microbiota, which is also necessary to maintain optimal elemental homeostasis. Taking prebiotics (soluble dietary fiber) improves the bioavailability of iron, calcium and other minerals.

Conclusion. Microorganisms inhabiting the human gastrointestinal tract bidirectionally interact with micronutrients included in the diet, which affects, on the one hand, the species diversity and functions of microorganisms, and on the other hand, the microbiome affects the absorption and bioavailability of micronutrients.

KEYWORDS: intestinal microbiome, vitamins, macroelements, microelements

CONFLICT OF INTERESTS. The authors declare no conflict of interest.

The study was carried out within the framework of topic No. FGMF-2022-0002.

Микробиота кишечника является неотъемлемым компонентом человеческого организма, и ее вклад в физиологию человека таков, что она условно считается самостоятельным органом. Микробиота кишечника млекопитающих представляет собой сложное сообщество бактерий, грибов, архей и вирусов, которые служат хозяину, обеспечивая многочисленные полезные функции, в том числе продукцию жизненно важных пищевых веществ, таких как ами-

нокислоты, короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) и витамины. Кишечный микробиом содержит несколько бактериальных филотипов; самыми представленными являются *Bacteroides* и *Firmicutes*, которые составляют около 90% от всех видов микроорганизмов. Питание оказывает существенное влияние на структуру микробного сообщества и функции микробиома кишечника человека. У человека известно несколько родов бактерий, способных синтезировать

витамины группы В. Клостридии способны осуществлять синтез фолиевой кислоты, кобаламина, ниацина и тиамин, бифидобактерии – фолиевой кислоты, *Bacteroides* – рибофлавина, ниацина, пантотената и пиридоксина [1].

Цель обзора – характеристика влияния микронутриентов рациона на микробиом кишечника и оценка роли микробиома в обеспечении организма хозяина микронутриентами.

Объектами исследования являлись актуальные данные научных статей о взаимодействии кишечного микробиома и микронутриентов.

Методология. Базы данных и временные рамки. Обзор существующей по проблеме литературы преимущественно за последние 10 лет осуществляли по базам данных Pubmed, РИНЦ, Google Scholar и ReserchGate по парам ключевых слов: «Gut microbiome» («кишечный микробиом») и «vitamin» («витамин») или «microelement» («микроэлемент»). Поиск источников был ограничен периодом с 2015 по 2024 г., за редким исключением для более ранних статей, имеющих принципиальное значение. Во всех найденных статьях была изучена библиография с целью выявления дополнительных, не обнаруженных публикаций. Анализировали опубликованные в научных журналах оригинальные исследовательские и обзорные статьи на русском и английском языках.

Критерии включения и исключения источников. Критериями включения были статьи, в которых имеются данные о влиянии микронутриентов, поступающих с пищей, на микробиом кишечника и влиянии витаминов, синтезированных микробами, на обеспеченность организма хозяина, а также о роли микробиома в обеспечении организма хозяина минеральными веществами. Не рассматривали тезисы, опубликованные в сборниках материалов конференций, а также данные, касающиеся микробиома кожи, легких и других органов.

Синтез витаминов группы В кишечной микробиотой и его вклад в обеспеченность организма хозяина

Некоторые роды бактерий *Bifidobacterium*, *Bacteroides* и *Enterococcus*, обычно населяющие желудочно-кишечный тракт человека, способны к биосинтезу витамина К и витаминов группы В [2]. При оценке генома 256 бактерий кишечника человека было предсказано, что 40–65 % видов обладают путями биосинтеза всех восьми витаминов группы В (биотин, кобаламин, фолиевая кислота, ниацин, пантотенат, пиридоксин, рибофлавин и тиамин), поддерживая коэволюцию микробиома хозяина [3–5]. Путь синтеза *de novo* кобаламина имеется в геномах 42 % микроорганизмов толстой кишки, биотина – у 40 %, фолатов – у 43 %, рибофлавина – у 56 % [6]. Анализ *in silico* доступных эталонных геномов показал, что в среднем 20–30 % видов в микробных сообществах кишечника (по относительной численности) не имеют механизма для синтеза некоторых незаменимых витаминов группы В. Большинство предсказаний на основе исследования генома было подтверждено в опубликованных экспериментальных данных. Совместное культивирование пяти ауксотрофных по тиамину или фолату штаммов с различными прототрофными бактериями в отсутствие и в присутствии различных концентраций витаминов подтвердило, что действительно

между бактериями имеет место перекрестное питание [7]. Кишечные бактерии человека активно обмениваются витаминами группы В друг с другом, тем самым обеспечивая выживание микроорганизмов, которые не синтезируют любой из этих существенных кофакторов.

Витамины группы В, предшественники незаменимых метаболических кофакторов, вырабатываются *de novo* некоторыми кишечными бактериями (прототрофами), но для полного обеспечения потребностей организма человека и других видов бактерий-ауксотрофов витамины должны поступать и экзогенно [8]. Большая доля ауксотрофов витаминов группы В в микробиоте кишечника человека предполагает их сильную зависимость от экзогенного поступления этих микронутриентов из рациона и/или посредством синтрофного перераспределения между прототрофными и ауксотрофными видами.

Принципиальное различие между витаминами, получаемыми из пищи и вырабатываемыми кишечными бактериями, заключается в участке их всасывания. Большинство пищевых витаминов абсорбируются в тонком кишечнике, тогда как витамины, продуцируемые кишечными микробами, всасываются преимущественно в толстом кишечнике [9, 10]. При избыточном потреблении с пищей витамины группы В, не всосавшиеся в тонком кишечнике, поступают в дистальные отделы кишечника.

Хотя в слизистой оболочке толстой кишки человека обнаружены высокоаффинные транспортеры тиамин 1 и 2, способные переносить тиамин, данных о действительной важности поступления тиамин, синтезированного кишечной микробиотой, в дистальном отделе кишечника нет. Это подтверждается тем, что кормление мышей витамин В₁-дефицитной диетой вызывает дефицит витамина В₁ уже через неделю, что свидетельствует о том, что микробиота кишечника млекопитающих может синтезировать лишь минимальные количества тиамин. Исходя из внутриклеточной концентрации витаминов, массы бактерий и состава микробиоты кишечника человека, теоретически был рассчитан вклад синтезированных микроорганизмами витаминов в обеспечение суточной потребности человека в витаминах группы В (табл. 1) [3, 6].

Таблица 1

Предполагаемая максимальная доля (в % от рекомендуемого суточного поступления – РНП) витаминов группы В, которая может быть обеспечена синтезом кишечной микробиотой [3]

Витамин	% РНП	Витамин	% РНП
В ₆	86	В ₁	2,3
Фолат	37	В ₂	2,8
В ₁₂	31	Биотин	4,5
Ниацин	27	Пантотенат	0,008

Таким образом, было спрогнозировано, что только четыре из восьми витаминов группы В могут вырабатываться в количествах, покрывающих не менее 25 % от РНП человека. Авторы подчеркивают, что рассчитанные величины являются умозрительными и могут не вполне отражать истинное количество витаминов группы В, производимых кишечной микробиотой человека [11].

Однако для того, чтобы витамины были полностью доступны организму, биосинтез *de novo* витаминов обязательно должен происходить в желудочно-кишечном тракте

выше участка их всасывания. Отсутствие транспортеров для всасывания витамина B_{12} в толстой кишке делает его недоступным для хозяина [12]. В то же время пищевой витамин B_{12} , не всосавшийся в подвздошной кишке, может достигать толстой кишки, где кишечные бактерии утилизируют неабсорбированный витамин B_{12} [13]. С этой точки зрения, поскольку витамин B_{12} может всасываться только на уровне подвздошной кишки, микроорганизмы, продуцирующие кобаламин в толстом кишечнике, вряд ли способствуют его фактической биодоступности для человека [2].

Вклад биотина бактериального происхождения в обеспечение организма этим витамином точно не установлен. Однако, учитывая, что колоноциты толстого кишечника обладают эффективным механизмом усвоения биотина, опосредованным переносчиками, и что в толстом кишечнике содержимое остается относительно дольше, чем в тонком кишечнике, разумно предположить, что этот источник витамина представляет определенную пищевую ценность для организма хозяина, особенно для колоноцитов, расположенных на этом участке [11].

Не вызывает сомнения, что витамины группы В, вырабатываемые микробиотой кишечника, по всей видимости, играют специфическую роль для поддержания состава и/или функций кишечного микробиома [6]. Кишечные микробы человека синтезируют витамины группы В и обеспечивают ими соседние бактерии посредством симбиотических отношений.

Наличие большой доли ауксотрофов витаминов группы В в микробиоте кишечника человека предполагает их сильную зависимость от экзогенного поступления этих микронутриентов из рациона и/или посредством синтрофного распределения между прототрофными и ауксотрофными видами [14]. Некоторые прототрофные виды выступают эффективными донорами витаминов группы В для удовлетворения потребности значительной части кишечных ауксотрофов, являясь факторами совместного роста кишечных бактерий. Другими словами, кишечные бактерии, способные синтезировать витамины группы В, являются продуцентами, а бактерии, которые не могут производить витамины группы В, но нуждаются в них для поддержания своих нормальных физиологических функций, относятся к потребителям витаминов группы В. В дистальном отделе толстой кишки витамины группы В, не всосавшиеся из пищи, а также получаемые из микробиоты, вносят определенный небольшой вклад в обеспечение потребности хозяина, и хозяин может в некоторой степени извлечь выгоду из биосинтеза витаминов группы В микробиотой. Таким образом, разные представители кишечной микробиоты могут быть как поставщиком витаминов, которые всасываются в толстом кишечнике человека, так и конкурентом для хозяина. Роль кишечной микробиоты определяется балансом между производителями и потребителями витаминов группы В. Дефицит витаминов группы В или, наоборот, их дополнительный прием могут влиять на рост конкретных бактерий, что приводит к изменениям в составе и функции кишечной микробиоты [15]. По мнению некоторых авторов, витамины группы В при поступлении в избыточных количествах или посредством систем доставки, нацеленных на толстую кишку, могут напрямую модулировать микробиом толстой кишки [5].

Витамины группы В поступают с пищей прежде всего для удовлетворения суточных потребностей хозяина, а также в какой-то мере для питания микробиоты кишечника. Витаминов, синтезируемых бактериями кишечника, недостаточно для удовлетворения потребностей хозяина и кишечной микробиоты. В условиях неоптимального питания возникает конкуренция между кишечными микроорганизмами и хозяином, а также микроорганизмов между собой, что создает риск нехватки витаминов в кишечнике [16].

Реальный вклад витаминов, синтезируемых в кишечнике, на уровень циркулирующих в плазме крови витаминов организма хозяина еще предстоит установить экспериментально как у здоровых лиц, так и при различных патологических состояниях, поскольку, например, при ожирении наблюдается изменение количества и разнообразия микроорганизмов кишечника [6].

Синтез витамина К кишечной микробиотой

Витамины К представляют собой семейство жирорастворимых витаминов, которые имеют общую структуру в виде нафтохинонового кольца, но отличаются длиной и насыщенностью присоединенной к нему липофильной боковой цепи. Филлохинон (витамин K_1) синтезируется растениями, является преобладающей формой витамина К в рационе питания человека. Менахинон-4 (MK_n , где n обозначает количество изопrenoидных звеньев в боковой цепи) отличается от филлохинона тем, что имеет ненасыщенную боковую цепь, эндогенно синтезируется млекопитающими путем превращения филлохинона или менадиона и содержится в некоторых продуктах животного происхождения. Формы менахинона с более длинными боковыми цепями, длина которых варьирует от 5 (MK_5) до 13 (MK_{13}), синтезируются бактериями. Менахиноны бактериального происхождения содержатся в некоторых ферментированных пищевых продуктах (сброженные соевые бобы, квашеная капуста), молочных продуктах и мясе [17]. Все известные витамины К обладают общей биологической активностью как кофакторы фермента γ -глутаматкарбоксилазы, ответственного за активацию (карбоксилирование) множества витамин К-зависимых белков.

Менахиноны вырабатываются кишечными бактериями *Firmicutes*, *Actinobacteria* и *Bacteroidetes* [18]. Для определения вклада микробиома кишечника в обеспечение витаминами организма хозяина в качестве модели служат безмикробные грызуны [10]. При исключении из корма таких животных витаминов было установлено, что продукция витаминов микробами, по крайней мере частично, способствует витаминному гомеостазу хозяина. У безмикробных крыс развивается дефицит витамина К, приводящий к гибели животных. Вызвать у крыс алиментарный дефицит витамина К (путем исключения этого витамина из корма) можно только при условии предотвращения копрофагии [19].

Для оказания прямого биологического действия витамины должны всосаться в кишечнике. В недавнем рандомизированном исследовании с участием 80 мужчин и женщин в постменопаузе, потреблявших в течение 8 нед. рацион, содержащий на 1000 ккал 16 г пищевых волокон за счет цельнозерновых продуктов или 8 г добавленных пищевых волокон, были параллельно измерены концентрации менахинонов в кале и сыворотке крови, а также исследован

состав микробиоты кала [20]. Аналитически определенное содержание витамина K₁, МК9, МК12 и МК13 в рационе с высоким содержанием клетчатки оказалось выше, чем в рационе с ее более низким содержанием. Было показано, что медиана общей суточной экскреции менахинов с калом составляет 850 нмоль/сут (диапазон: 64–5358 нмоль/сут). Менахины в циркулирующей крови обнаружены не были, и не наблюдалось ассоциаций между менахинонами в кале и маркерами воспаления. Был сделан вывод о том, что менахины, синтезированные кишечными бактериями, не попадают в системный кровоток, что, однако, не исключает их локального действия на эпителий кишечника.

Связь между пищевым витамином К и кишечным микробиомом двусторонняя. Витамин К может модулировать состав микробиома кишечника. Пищевой витамин К (филлохинон, МК4 и/или МК9) могут реконструироваться кишечным микробиомом в другие менахины, которые в дальнейшем участвуют в физиологических путях [21].

Влияние эссенциальных микронутриентов на популяционный состав облигатных кишечных комменсалов

Поскольку микронутриенты необходимы микроорганизмам для своего роста и функционирования, их потребление организмом-хозяином может влиять на состав и функциональную структуру микробиома кишечника (табл. 2). Низкое микробное разнообразие является одной из особенностей плохо функционирующей микробиоты, которая не способна полностью обслуживать своего хозяина. Изменения состава кишечной микробиоты могут влиять на метаболические пути, которые изменяют иммунную функцию, и наоборот, иммунная система играет ключевую роль в поддержании микробиоты кишечника, которая влияет на биосинтез витаминов [9].

Потребление диеты, полностью лишенной единственного микронутриента (витамина А, или железа, или цинка, или фолиевой кислоты) или одновременно лишенной всех четырех микронутриентов, нарушало состав и функцию кишечной микробиоты у гнобиотических мышей, колонизированных человеческими микроорганизмами [22]. Дефицит витамина А оказывал наибольшее влияние.

У пожилых мужчин (n=567) с более высоким уровнем 1,25(ОН)₂D в сыворотке крови было выявлено большее как α-, так и β-разнообразие микробиоты [23]. Статус 25(ОН)D у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом был напрямую связан с составом и разнообразием кишечной микробиоты. У обследуемых с оптимальным уровнем 25(ОН)D в сыворотке крови наблюдалось большее разнообразие, чем у участников с дефицитом витамина D [24, 25]. Ежемесячный прием витамина D в дозе 60000 МЕ в течение

5 лет не изменил состав микробиома кишечника у пожилых австралийцев по сравнению с группой, получавшей плацебо [26], однако уровень 25(ОН)D в плазме крови при этом не контролировали. Данные, полученные на небольшой выборке здоровых взрослых с дефицитом витамина D (n=18), показали, что восстановление нормальной обеспеченности витамином D₃ путем приема холекальциферола (60 мкг/сут) в течение 8 нед. не отразилось на микробиоте кала [27].

Пероральные добавки, содержащие витамины группы В, С, D и Е, в значительной степени улучшали состав микробиома, способствуя разрастанию и колонизации слизистой оболочки кишечника такими полезными бактериями, как *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Roseburia*.

Низкая биодоступность β-каротина приводит к значительному накоплению его в толстой кишке. С использованием модели ферментации *in vitro* было показано, что добавление β-каротина влияет на состав кишечной микробиоты путем увеличения численности *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* и снижения количества вредных бактерий *Dialister* и *Enterobacter* [28].

В таблице 2 представлены данные по влиянию алиментарно поступающих витаминов и минеральных веществ на микробиом.

В экспериментах на мышах было установлено, что дефицит витамина К в рационе изменяет состав кишечного микробного сообщества [31]. У пациентов (12 чел.) с сахарным диабетом 2 типа (СД2) по сравнению со здоровыми лицами (6 чел.) происходило обогащение метаболических путей биосинтеза менахинона (витамин К₂) по сравнению со здоровыми людьми, причем значительный вклад в биосинтез витамина К₂ вносили роды, принадлежащие к филуму *Firmicutes*, *Actinobacteria* и *Bacteroidetes* [18].

Роль кишечной микробиоты в улучшении нарушенного гликемического гомеостаза и чувствительности к инсулину под действием витамина К₂ была доказана в рандомизированном плацебо контролируемом исследовании, проведенном с участием 60 пациентов с СД2, которые в течение 6 мес. получали по 90 мкг менахинона-7 (75% от рекомендованного суточного потребления) в составе 100 мл йогурта, что привело к заметному снижению уровня глюкозы в сыворотке крови натощак, инсулина и гликированного гемоглобина (HbA1c) по сравнению с пациентами группы плацебо, принимавшими йогурт без добавления витамина К₂ [32]. Затем микробиота людей была трансплантирована мышам с ожирением, вызванным их кормлением в течение 4 недель высокожировой диетой (60% жира). В фекалиях, как пациентов, так и мышей. через 4 нед. после трансплантации микробиоты человека произошло повышение концентрации вторичных желчных кислот (литоchoлевой и тауродеоксихолевой) и КЦЖК

Таблица 2
Взаимосвязь между поступающими с пищей микронутриентами и микробиомом [2, 29, 30]

Бактерии, способные синтезировать витамины	Влияние поступающих с пищей микронутриентов	
	Положительное	Отрицательное
<i>Bifidobacterium</i>	Витамины А, С, D, Е, К, группы В, Mg	Fe
<i>Lactobacillus</i>	Витамины С, D, Е, К, группы В, Se	Fe, Zn
<i>Bacteroidetes</i>	Витамины А, В ₁ , В ₃ , С	Витамин Е
<i>Clostridium</i>	Витамин D	Zn
<i>Firmicutes</i>	Витамин Е	-
<i>Actinobacteria</i>	Витамин А	-

(уксусной, масляной и валериановой) при одновременном повышении количества родов, ответственных за биосинтез этих метаболитов [32]. Таким образом, витамин К важен как для хозяина, так и для микробиоты кишечника.

Избыточное потребление некоторых витаминов в дозах, в десятки раз превышающих РНП, приводит к тому, что не всосавшиеся в тонкой кишке витамины попадают в толстый кишечник, где благотворно влияют на микробиом кишечника, увеличивая количество предполагаемых симбионтов (витамин А, β -каротин, B_2 , D, E), увеличивая или поддерживая микробное разнообразие (витамины А, B_2 , B_3 , С, К) и их количество (витамин D), увеличивая выработку КЦЖК (витамин С) или увеличивая количество продуцентов КЦЖК (витамин B_2 , E) [33].

Взаимодействие между микробиотой кишечника и минеральными веществами

Как недостаток, так и избыток в питании микронутриентов (витамин D, магний, цинк) могут модулировать микробиоту кишечника [34]. Не абсорбированный в тонкой кишке цинк достигает толстой кишки и поступает как колоноцитам, так и бактериям-комменсалам, которые, вероятно, улучшают биодоступность цинка для организма хозяина [35]. Взаимодействие между микробиотой кишечника и цинком у человека сводится к тому, что микробиота кишечника способна связывать этот элемент; патогенные микроорганизмы (*сальмонелла*, *шигелла* и *кишечная палочка*) конкурируют с комменсалами и энтероцитами за усвоение цинка; цинк может нарушать баланс развития патогенных и комменсальных штаммов, изменять биохимические процессы бактерий (метаболизм нуклеиновых кислот и передача сигналов), вызывать модификацию биохимических путей организма хозяина как микроорганизмами, так и цинком, приводить к изменению синтеза, секреции и всасывания пептидов, гормонов и цитокинов кишечником хозяина, при этом патогенные микроорганизмы, пробиотики и пребиотики могут влиять на этот баланс разнонаправленным образом в зависимости от рациона питания [35]. Результаты исследований на людях демонстрируют, что дефицит цинка связан со снижением биоразнообразия кишечной микробиоты [36].

Поступивший с пищей селен кишечная микробиота может использовать для экспрессии собственных селенопротеинов, т.к. около 1/4 всех бактерий имеют гены, кодирующие селенопротеины. Уровень селена в рационе влияет на состав и колонизацию микробиоты кишечника, что может нарушать разнообразие микробиоты и оказывать уникальное воздействие на микробный состав. Хотя хозяин и кишечная микробиота приносят пользу друг другу благодаря своим симбиотическим отношениям, в условиях недостаточного потребления микроэлементов они могут стать конкурентами [37].

Повышенное потребление железа может иметь неблагоприятные последствия для организма хозяина. Включение в питание детей в возрасте от 6 до 14 лет ($n=139$) в течение шести месяцев обогащенного железом печенья, содержащего 20 мг электролитического железа, четыре раза в неделю в сравнении контрольной группой, получавшей необогащенное печенье, приводило к увеличению в кале концентрации энтеробактерий (*Salmonella spp.*, *Shigella spp.* и/или *E. coli*) и снижению популяции *Lactobacillus* [38].

Избыток не абсорбированного железа, получаемого перорально, поступает в толстую кишку и становится важным фактором роста почти для всех патогенных бактерий, грибов и простейших [30, 38]. Прием высоких доз железа (> 100 мг/сут) здоровыми женщинами в возрасте 40–65 лет был ассоциирован с изменениями в кишечной микробиоте, а именно снижением определенных полезных штаммов бактерий, связанных со здоровьем желудочно-кишечного тракта, с одновременным увеличением штаммов, связанных с воспалительными реакциями [39].

Потенциальные патогены – *кишечная палочка* (*E. coli*) и *сальмонелла* или *шигелла* – являются одними из наиболее сидерофильных видов, тогда как такие полезные бактерии, как *бифидобактерии* или *лактобациллы*, имеют низкую потребность в железе [38].

Влияние пре- и пробиотиков на усвоение минеральных веществ

Обитающие в кишечнике пробиотики способны модулировать всасывание минеральных веществ и смягчать их дефицит посредством нескольких механизмов [40].

Регулярное включение в рацион растворимых пищевых волокон (пектины, инулин, β -глюканы, арабиноксиланы, олигосахариды, гуаровая камедь) оказывает многогранные положительные эффекты на здоровье человека. За счет увеличения общего времени, необходимого для прохождения по желудочно-кишечному тракту, они увеличивают чувство сытости [41]. Перечисленные растворимые пищевые волокна устойчивы к эндогенным пищеварительным ферментам в тонкой кишке человека, но ферментируются бактериями в толстой кишке с образованием КЦЖК, являясь основным источником энергии для микробиома и способствуя повышению его видового разнообразия, обладают пребиотическим действием, поддерживая популяцию пробиотических микроорганизмов, ингибируя рост патогенных микроорганизмов [29]. В проксимальном и дистальном отделах толстой кишки образуется от 70 до 140 ммоль/л и от 20 до 70 ммоль/л КЦЖК соответственно [42]. Преобладающим является ацетат, за ним следуют пропионат и бутират, образование КЦЖК зависит от молекулярной конфигурации пребиотика (углеводный мономер, гликозидная связь и степень полимеризации), взаимодействия с кишечными бактериями, сахаролитической способности ферментов, синтезируемых пробиотиками [42].

Ферментация пребиотиков приводит к снижению pH в толстой кишке, что повышает биодоступность некоторых минеральных элементов [43–45]. Образующаяся в ходе ферментации пребиотиков p -гидроксифенилмолочная кислота восстанавливает Fe(III) до Fe(II), что повышает абсорбцию Fe(II) через канал двухвалентных металлов DMT1 энтероцитов [46].

Повышение кислотности в толстой кишке предотвращает образование комплексов кальция с отрицательно заряженными метаболитами – фитатами и оксалатами. Высвобождение кальция из хелатов повышает доступность этого элемента для всасывания и последующего включения в процесс минерализации костей [47]. Фитазы бактерий высвобождают кальций, магний, железо и фосфор из комплексов с фитатами, превращая их в биодоступные формы [2]. Наиболее известными микроорганизмами продуцентами фитаз являются *Bacillus subtilis*, *Bacillus coagulans* и различные штаммы семейства

Lactobacillus (acidophilus, fermentum, plantarum, casei, brevis и др.) [40]. Ежедневный пероральный прием 32 здоровыми взрослыми в течение 7 дней концентрата донорского грудного молока (по 1,8, 3,6, 9 и 8 г), содержащего более 200 различных олигосахаридов, приводил к дозозависимому увеличению количества бифидобактерий в кале [40].

В слепом плацебо контролируемом исследовании с участием 58 здоровых женщин в возрасте 19–33 лет было обнаружено, что прием в течение 6 нед. *Bifidobacterium Lactis* BS 01 (2×10^9 КОЕ) и *Lactobacillus acidophilus* LA02 (2×10^9 КОЕ) привел к увеличению в волосах концентрации Ca, Mg, Fe и уменьшению концентрации Cu по сравнению с соответствующими показателями у женщин из группы, получавшей плацебо [48]. Среди участниц, принимавших пробиотики, процент лиц с уровнем кальция ниже референсных значений уменьшился с 31 до 6%, магния – с 13 до 6%, а для железа произошел сдвиг в сторону превышения референсных значений с 25 до 63% [48].

Показано, что пребиотическая смесь галактоолигосахаридов и фруктоолигосахаридов увеличивает всасывание кальция в толстой кишке и его ретенцию в костях [49, 50]. Совместное добавление в рацион крыс обоего пола аравийской камеди и витаминов приводило к повышению концентрации кальция, магния, фосфора и цинка в бедренной кости, не оказывая влияния на их экскрецию с мочой [51, 52]. Биодоступность железа увеличивается под действием инулина. На фоне добавления в корм инулина (5%) восполнение в рационе недостающих витаминов после вызванного у крыс дефицита витаминов D и группы B замедляло восстановление нормальной обеспеченности витаминами B₁ и B₆ (по экскреции с мочой), B₂ (по содержанию в мозге), но сопровождалось повышением на 40% концентрации железа в печени по сравнению с животными контрольной группы, получавшими полноценный по содержанию витаминов рацион без инулина [53, 54].

При приеме пребиотиков, в основном фруктанов, происходит улучшение усвоения кальция. В ходе 12-месячного исследования с участием 100 подростков, принимавших по 8 г коротко- и длинноцепочечного инулина в сутки, было показано значительное увеличение всасывания кальция и улучшение минеральной плотности костной ткани, как предполагают, вследствие того, что нерастворимый, не абсорбированный кальций в подкисленной среде толстой кишки переходил в ионную форму [55].

С использованием радиоизотопной метки было показано, что потребление в течение 7 сут дважды в день по 200 мл йогурта, содержащего 10 г галактоолигосахарида, повышало усвоение кальция при одновременном снижении экскреции кальция с мочой по сравнению с показателями контрольной группы, получавшей йогурт без добавления пребиотика [42].

Вегетарианский тип питания ассоциируется с более высоким видовым разнообразием биосинтезирующих витаминов группы B микроорганизмов в кишечнике, смешанный рацион оказывает относительно большее влияние на их распространенность и/или изобилие [12].

Заключение

Штаммы кишечника обладают взаимодополняющими свойствами метаболизма витаминов. Витамины, синтезируемые кишечными бактериями, являются необходимым фактором

роста других соседних бактерий. В микробиоме кишечника может происходить пассивный/активный обмен витаминами между штаммами. Перекрестное питание является важным механизмом, формирующим состав микробного сообщества, в ходе которого прототрофы защищают ауксотрофов от дефицита витаминов и других питательных веществ [56].

По мнению некоторых авторов, микро- и макроэлементы, поступающие с пищей, можно рассматривать в качестве пребиотиков для модуляции микробиоты кишечника, которая, в свою очередь, также может являться полезным инструментом для поддержания оптимального элементного гомеостаза [57].

На основании сравнительных исследований микробиоты плотоядных животных разных видов было высказано предположение, что, поскольку витамины группы B не могут накапливаться в организме, их микробный синтез может быть важен в периоды голодания или недостатка этих витаминов в питании [1].

Микробиота и ее метаболиты являются ключевыми промежуточными факторами, которые регулируют метаболизм глюкозы и чувствительность к инсулину.

В качестве одной из стратегий улучшения витаминного статуса организма при ожирении и метаболических нарушениях предлагается оптимизация микронутриентного состава сбалансированной диеты за счет обогащенных пищевых продуктов и/или перорального приема витаминно-минеральных комплексов, а также с помощью системы, ориентированной непосредственно на толстую кишку, для доставки витаминов непосредственно в кишечную микробную экосистему и, наконец, посредством введения пробиотиков любого отдельного известного штамма, способного синтезировать определенный витамин, или сообщества бактерий, способного синтезировать витамины для обеспечения перекрестного питания микроорганизмов и для продуцирования других метаболитов (в частности, КЦЖК) [6].

Микроорганизмы, населяющие желудочно-кишечный тракт человека, двунаправленно взаимодействуют с микронутриентами, входящими в состав рациона, что влияет, с одной стороны, на видовое разнообразие и функции микроорганизмов, а с другой стороны, микробиом влияет на всасывание и, следовательно, на биодоступность микронутриентов.

Необходимо дальнейшее изучение и выявление взаимосвязи между дозой витаминов группы B (из рациона или продуцируемой микробами) для представителей кишечной микрофлоры и хозяина у людей с недостаточным или избыточным питанием.

Список литературы / References

1. Alrubaye HS, Kohl KD. Abundance and Compositions of B-Vitamin-Producing Microbes in the Mammalian Gut Vary Based on Feeding Strategies. *mSystems*. 2021; e0031321. DOI: 10.1128/mSystems.00313-21
2. Barone M, D'Amico F, Brigidi P, Turroni S. Gut microbiome-micronutrient interaction: The key to controlling the bioavailability of minerals and vitamins? *Biofactors*. 2022; 48(2):307–314. DOI: 10.1002/biof.1835
3. Magnúsdóttir S, Ravcheev D., de Crécy-Lagard V., Thiele I. Systematic genome assessment of B-vitamin biosynthesis suggests co-operation among gut microbes. *Frontiers in genetics*. 2015; 6: 148. DOI: 10.3389/fgene.2015.00148
4. LeBlanc JG, Chain F, Martin R, Bermúdez-Humarán LG, Courau S, Langella P. Beneficial effects on host energy metabolism of short-chain fatty acids and vitamins produced by commensal and probiotic bacteria. *Microb Cell Fact*. 2016; 15(1):79. DOI: 10.1186/s12934-017-0691-z
5. Bedani R, Cucick ACC, Albuquerque MAC, LeBlanc JG, Saad SMI. B-Group Vitamins as Potential Prebiotic Candidates: Their Effects on the Human Gut Microbiome. *J Nutr*. 2024; 154(2):341–353. DOI: 10.1016/j.tjnut.2023.12.038
6. Uebanso T, Shimohata T, Mawatari K, Takahashi A. Functional Roles of B-Vitamins in the Gut and Gut Microbiome. *Mol. Nutr. Food Res*. 2020; 64(18): e2000426. DOI: 10.1002/mnfr.202000426
7. Soto-Martín E.C., Warnke I., Farquharson F.M., Christodoulou M., Horgan G., Derrien, M., Louis, P. Vitamin biosynthesis by human gut butyrate-producing bacteria and cross-feeding in synthetic microbial communities. *mBio*. 2020; 11(4): e00886–20. DOI: 10.1128/mBio.00886-20
8. Radionov D.A., Arzamasov A.A., Khoroshkin M.S., Iablukov S.N., Leyn S.A., Peterson S.N., Osterman A.L. Micronutrient requirements and sharing capabilities of the human gut microbiome. *Frontiers in microbiology*. 2019. 10: 1316. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01316

9. Gholami H., Chmiel J. A., Burton J. P., Maleki Vareki S. The Role of Microbiota-Derived Vitamins in Immune Homeostasis and Enhancing Cancer Immunotherapy. *Cancers (Basel)*. 2023; 15 (4): 1300. DOI: 10.3390/cancers15041300
10. Voland L., Le Roy T., Debédat J., Clément K. Gut microbiota and vitamin status in persons with obesity: A key interplay. *Obes Rev*. 2022; 23 (2): e13377. DOI: 10.1111/obr.13377
11. Said H. M. Intestinal absorption of water-soluble vitamins in health and disease. *Biochem. J.* 2011. 437: 357–372. DOI: 10.1042/BJ20110326
12. Chandel N., Somvanshi P. R., Thakur V. Characterisation of Indian gut microbiome for B-vitamin production and its comparison with Chinese cohort. *Br J Nutr*. 2024; 131(4): 686–697. DOI: 10.1017/S0007114523002179
13. Guetterman H. M., Huey S. L., Knight R., Fox A. M., Mehta S., Finkelstein J. L. Vitamin B-12 and the gastrointestinal microbiome: a systematic review. *Adv Nutr*. 2022; (2): 530–558. DOI: 10.1093/advances/nmab123
14. Sharma V., Rodionov D. A., Leys S. A., Tran D., Iablakov S. N., Ding H., Peterson D. A., Osterman A. L., Peterson S. N. B-Vitamin Sharing Promotes Stability of Gut Microbial Communities. *Front Microbiol*. 2019; 10: 1485. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01485
15. Wan Z., Zheng J., Zhu Z., Sang L., Zhu J., Luo S., Zhao Y., Wang R., Zhang Y., Hao K., Chen L., Du J., Kan J., He H. Intermediate role of gut microbiota in vitamin B nutrition and its influences on human health. *Front. Nutr*. 2022; 9:1031502. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1031502>
16. Hossain KS, Amarasekera S, Mayengbam S. B Vitamins and Their Roles in Gut Health. *Microorganisms*. 2022; 10 (6): 1168. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10061168>
17. Walther B., Karl J. P., Booth S. L., Boyaval P. Menquinones, bacteria, and the food supply: the relevance of dairy and fermented food products to vitamin K requirements. *Adv Nutr*. 2013; 4: 463–73. DOI: 10.3945/an.113.003855
18. Dash NR, Al Bataineh MT. Metagenomic Analysis of the Gut Microbiome Reveals Enrichment of Menquinones (Vitamin K2) Pathway in Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab. J.* 2021; 45 (1): 77–85. DOI: 10.4093/dmj.2019.0202
19. Сокольников А. А., Коденцова В. М., Сергеев И. Н., Струнин С. В., Климова О. А., Спиричев В. Б. Обмен кальция при недостаточности витаминов D и K. *Вопросы питания*. 1989; (1): 56–60. 19. Sokolnikov A. A., Kodentsova V. M., Sergeev I. N., Strunin S. V., Klimova O. A., Spirichev V. B. Calcium metabolism in case of deficiency of vitamins D and K. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 1989; (1): 56–60. (In Russ.)
20. Karl J. P., Meydani M., Barnett J. B., Vanegas S. M., Barger K. F., Fu X., Goldin B., Kane A., Rasmussen H., Vangay P., Knights D., Jonnalagadda S. S., Salzman E., Roberts S. B., Meydani S. N., Booth S. L. Fecal concentrations of bacterially derived vitamin K forms are associated with gut microbiota composition but not plasma or fecal cytokine concentrations in healthy adults. *Am. J. Clin. Nutr*. 2017; 106 (4): 1052–1061. DOI: 10.3945/ajcn.117.155424
21. Dai L., Mafra D., Shiels P. G., Hackeng T. M., Stenvinkel P., Schurgers L. J. Vitamin K and Hallmarks of Ageing: Focus on Diet and Gut Microbiome. *Nutrients*. 2023; 15 (12): 2727. DOI: 10.3390/nu15122727
22. Hilber M. C., Wu M., Rodionov D. A., Li X., Cheng J., Griffin N. W., Gordon, J. I. The effects of micronutrient deficiencies on bacterial species from the human gut microbiota. *Sci Transl Med*. 2017; 9 (390): ead4069. DOI: 10.1126/scitranslmed.ead4069
23. Thomas R. L., Jiang L., Adams J. S., Xu Z. Z., Shen J., Janssen S., Ackermann G., Vanderschueren D., Pauwels S., Knight R., Orwoll E. S., Kado D. M. Vitamin D metabolites and the gut microbiome in older men. *Nat. Commun*. 2020; 11 (1): 5997. DOI: 10.1038/s41467-020-19793-8
24. Boughanem H., Ruiz-Limón P., Pilo J., Lisbona-Montañez J. M., Tinahones F. J., Moreno Indias I., Macías-González M. Linking serum vitamin D levels with gut microbiota after 1-year lifestyle intervention with Mediterranean diet in patients with obesity and metabolic syndrome: a nested cross-sectional and prospective study. *Gut Microbes*. 2023; 15 (2): 2249150. DOI: 10.1080/19490976.2023.2249150
25. Sukik A., Alalwani J., Ganji V. Vitamin D, Gut Microbiota, and Cardiometabolic Diseases-A Possible Three-Way Axis. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (2): 940. DOI: 10.3390/ijms24020940
26. Pham H., Waterhouse M., Rahm J. S., Baxter C., Duarte Romero B., McLeod D. S. A., Ebeling P. R., English D. R., Hartel G., O'Connell R. L., van der Pols J. C., Venn A. J., Webb P. M., Whiteman D. C., Huygens F., Neale R. E. The effect of vitamin D supplementation on the gut microbiome in older Australians – Results from analyses of the D-Health Trial. *Gut Microbes*. 2023; 15 (1): 2221429. DOI: 10.1080/19490976.2023.2221429
27. Shieh A., Lee S. M., Lagishetty V., Gottlieb C., Jacobs J. P., Adams J. S. Pilot Trial of Vitamin D3 and Calcitriol in Healthy Vitamin D Deficient Adults: Does It Change the Fecal Microbiome? *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2021; 106 (12): 3464–3476. DOI: 10.1210/clinem/dgab573
28. Rocha H. R., Coelho M. C., Gomes A. M., Pinfado M. E. Carotenoids Diet: Digestion, Gut Microbiota Modulation, and Inflammatory Diseases. *Nutrients*. 2023; 15 (10): 2265. DOI: 10.3390/nu15102265
29. Frak M., Grenda A., Krawczyk P., Milanowski J., Kalinka E. Interactions between Dietary Micro-nutrients, Composition of the Microbiome and Efficacy of Immunotherapy in Cancer Patients. *Cancers (Basel)*. 2022; 14 (22): 5577. DOI: 10.3390/cancers14225577
30. Malesza J. J., Bartkowiak-Wieczorek J., Winkler-Galicki J., Nowicka A., Dzieciotowska D., Błaszczak M., Gajniak P., Słowińska K., Niepolski L., Walkowiak J., Mądry E. The Dark Side of Iron: The Relationship between Iron, Inflammation and Gut Microbiota in Selected Diseases Associated with Iron Deficiency Anaemia - A Narrative Review. *Nutrients*. 2022 Aug 24; 14 (17): 3478. DOI: 10.3390/nu14173478
31. Ellis J. L., Karl J. P., Oliverio A. M., Fu X., Soares J. W., Wolfe B. E., Hernandez C. J., Mason J. B., Booth S. L. Dietary vitamin K is remodeled by gut microbiota and influences community composition. *Gut Microbes*. 2021; 13 (1): 1–16. DOI: 10.1080/19490976.2021.1887721
32. Zhang Y., Liu L., Wei C., Wang X., Li R., Xu X., Zhang Y., Geng G., Dang K., Ming Z., Tao X., Hu H., Yan X., Zhang J., Hu J., Li Y. Vitamin K2 supplementation improves impaired glycemic homeostasis and insulin sensitivity for type 2 diabetes through gut microbiome and fecal metabolites. *BMC Med*. 2023; 21 (1): 174. DOI: 10.1186/s12916-023-02880-0
33. Pham V. T., Dold S., Rehman A., Bird J. K., Steiner, R. E. Vitamins, the gut microbiome and gastrointestinal health in humans. *Nutrition Research*. 2021; 95: 35–53. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2021.09.001>
34. Ferenc K., Sokol-Dembowska A., Helma K., Motyka E., Jarmakiewicz-Czaja S., Filip R. Modulation of the Gut Microbiota by Nutrition and Its Relationship to Epigenetics. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (2): 1228. DOI: 10.3390/ijms25021228
35. Scarpellini E., Balsiger L. M., Maurizi V., Rinninella E., Gasbarrini A., Giostra N., Santori P., Abenavoli L., Rosetti C. Zinc and gut microbiota in health and gastrointestinal disease under the COVID-19 suggestion. *Biofactors*. 2022; 48 (2): 294–306. DOI: 10.1002/biof.1829
36. Skalny AV, Aschner M, Lei XG, Gritsenko VA, Santamaria A, Alekseenko S, Prakash NT, Chang JS, Sizova EA, Chao JCJ, Asatsh J, Tinkov AA. Gut Microbiota as a Mediator of Essential and Toxic Effects of Zinc in the Intestines and Other Tissues. *Int J. Mol. Sci.* 2021; 22 (23): 13074. DOI: 10.3390/ijms222313074
37. Ferreira R. L. L., Sena-Evangelista K. C. M., de Azevedo E. P., Pinheiro F. I., Cobucci R. N., Pedrosa L. F. C. Selenium in Human Health and Gut Microflora: Bioavailability of Selenium Compounds and Relationship With Diseases. *Front Nutr*. 2021; 8: 685317. DOI: 10.3389/fnut.2021.685317
38. Puga AM, Samaniego-Vaesken ML, Montero-Bravo A, Ruperto M, Portecarroyo T, Varela-Moreiras G. Iron Supplementation at the Crossroads of Nutrition and Gut Microbiota: The State of the Art. *Nutrients*. 2022; 14 (9): 1926. DOI: 10.3390/nu14091926
39. Shearer J., Shah S., MacInnis M. J., Shen-Tu G., Mu C. Dose-Responsive Effects of Iron Supplementation on the Gut Microbiota in Middle-Aged Women. *Nutrients*. 2024; 16 (6): 786. DOI: 10.3390/nu16060786
40. Varvara RA, Vodnar DC. Probiotic-driven advancement: Exploring the intricacies of mineral absorption in the human body. *Food Chem X*. 2023; 21: 101067. DOI: 10.1016/j.focx.2023.101067
41. Логожева А. В., Коденцова В. М., Шарфетдинов Х. Х. Роль магния и калия в профилактическом и лечебном питании. *Вопросы питания*. 2022. Т. 91, № 5. С. 29–42. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-5-29-42>
42. Pogozheva A. V., Kodentsova V. M., Sharafetdinov Kh. Kh. The role of magnesium and potassium in preventive and therapeutic nutrition. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2022; 91 (5): 29–42. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-5-29-42>
43. Nath A., Molnár M. A., Sighy A., Kőszegi K., Galambos I., Huszár K. P., Koris A., Vatai G. Biological activities of lactose-based prebiotics and symbiosis with probiotics on controlling osteoporosis, blood-lipid and glucose levels. *Medicina (Lithuania)*. 2018; 54 (6): 1–28. DOI: 10.3390/medicina54060098
43. Shortt C., Hasselwander O., Meynier A., Nauta A., Fernández E. N., Putz P., Antoine J. M. Systematic review of the effects of the intestinal microbiota on selected nutrients and non-nutrients. *Eur. J. Nutr*. 2018; 57 (1): 25–49. DOI: 10.1007/s00394-017-1546-4
44. Basavaiah R., Gurudutt P. S. Prebiotic carbohydrates for therapeutics. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*. 2021; 21: 230–245. DOI: 10.2174/187153032066200929140522
45. Zakrzewska Z., Zawartka A., Schab M., Marzyński A., Skoczeń S., Tomasiak P. J. et al. Prebiotics, Probiotics, and Postbiotics in the Prevention and Treatment of Anemia. *Microorganisms*. 2022; 10: 1330. DOI: 10.3390/microorganisms10071330
46. González A., Gálvez N., Martín J., Reyes F., Pérez-Victoria I., Domínguez-Vera J. M. Identification of the Key Excreted Molecule by Lactobacillus Fermentum Related to Host Iron Absorption. *Food Chem*. 2017; 228: 374–380. DOI: 10.1016/j.foodchem.2017.02.008
47. Whisner C. M., Castillo L. F. Prebiotics, bone and mineral metabolism. *Calcif Tissue Int*. 2018; 102 (4): 443–479. DOI: 10.1007/s00223-017-0339-3
48. Czajczyn D., Kabzinska-Milewska K., Wójcik R. W. *Bifidobacterium lactis* B501 and *Lactobacillus acidophilus* LA02 supplementation may change the mineral balance in healthy young women. *J. Elem. Nutr*. 2021; 26 (4): 849–859. DOI: 10.5601/jelem.2021.26.121
49. Seijo M., Bonanno M. N., Bryk G., Zeni Coronel M. E., Pita Martín de Portela M. L., Zeni S. N. Does vitamin D insufficiency influence prebiotic effect on calcium absorption and bone retention? *Calcif Tissue Int*. 2022; 111 (3): 300–312. DOI: 10.1007/s00223-022-00984-y
50. Zemanova N., Ormelka R., Mondockova V., Kovacova V., Mariniakova M. Roles of gut microbiome in bone homeostasis and its relationship with bone-related diseases. *Biology (Basel)*. 2022; 11 (10): 1402. DOI: 10.3390/biology11101402
51. Leggett L. L., Lee W., Martin B. R., Story J. L., Campbell J. K., Weaver C. M. Prebiotics enhance magnesium absorption and inulin-based fibers exert chronic effects on calcium utilization in a post-menopausal rodent model. *J. Food Sci*. 2012; 77 (4): H88–94. DOI: 10.1111/j.1750-3841.2011.02612.x
52. Bonetti G., Herbst K. L., Donato K., Dhuli K., Kiani A. K., Aquilanti B., et al. Dietary supplements for obesity. *J. Prev. Med. Hyg*. 2022; 63(2 Suppl 3): E160–E168. DOI: 10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.23.2757
53. Бекетова Н. А., Коденцова В. М., Леоненко С. Н., Коселева О. В., Вржесинская О. А., Сото С. Х., Сокольников А. А., Шевякова Л. В., Жилинская Н. В. Влияние обогащения рациона крыс инулином на усвоение некоторых витаминов и минеральных веществ. *Микроэлементы в медицине*. 2021; 22 (3): 47–57. DOI: 10.19112/2413-6174-2021-22-3-47-57
54. Бекетова Н. А., Коденцова В. М., Леоненко С. Н., Коселева О. В., Вржесинская О. А., Сото С. Х., Сокольников А. А., Шевякова Л. В., Жилинская Н. В. Влияние обогащения рациона крыс инулином на усвоение некоторых витаминов и минеральных веществ. *Микроэлементы в медицине*. 2021; 22 (3): 47–57. DOI: 10.19112/2413-6174-2021-22-3-47-57
54. Коденцова В. М., Леоненко С. Н., Бекетова Н. А., Коселева О. В., Вржесинская О. А., Сокольников А. А. и др. Инулин как компонент обогащенных пищевых продуктов: влияние на микронутриентный статус организма. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2022; (3): 34–42. DOI: <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-03-05>
55. Kodentsova V. M., Leonenko S. N., Beketova N. A., Kosheleva O. V., Vrzhesinskaya O. A., Sokolnikov A. A., Shevyakova L. V., Zhilinskaya N. V. Influence of enrichment of the rat diet with inulin on the assimilation of certain vitamins and minerals. *Mikroelementy v medicine = Microelements in medicine*. 2021; 22 (3): 47–57. DOI: 10.19112/2413-6174-2021-22-3-47-57
56. Culp E. J., Goodman A. L. Cross-feeding in the gut microbiome: Ecology and mechanisms. *Cell. Host. Microbe*. 2023; 31 (4): 485–499. DOI: 10.1016/j.chom.2023.03.016
57. Гробицкий Б. В., Делюкина О. В., Совко С. А. Взаимодействие эссенциальных элементов и кишечной микробиоты: обзор литературы. *Микроэлементы в медицине*. 2023; 24 (3): 12–21. DOI: 10.19112/2413-6174-2023-24-3-12-21
58. Grabekis V. V., Velyukina O. V., Savko S. A. Interaction of essential elements and gut microbiota: a literature review. *Mikroelementy v medicine = Microelements in medicine*. (In Russ.). 2023; 24 (3): 12–21. DOI: 10.19112/2413-6174-2023-24-3-12-21

Статья поступила / Received 20.06.24
Получена после рецензирования / Revised 24.06.24
Принята в печать / Accepted 28.06.24

Сведения об авторах

Коденцова Вера Митрофановна, д.б.н., проф., главный научный сотрудник лаборатории витаминов и минеральных веществ¹. E-mail: kodentsova@ion.ru. ORCID: 0000-0002-5288-1132

Рисник Дмитрий Владимирович, к.б.н., ведущий научный сотрудник кафедры биофизики биологического факультета². E-mail: biant3@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3389-8115

¹ ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», биологический факультет, Москва, Россия

Автор для переписки: Коденцова Вера Митрофановна. E-mail: kodentsova@ion.ru

Для цитирования: Коденцова В. М., Рисник Д. В. Микронутриенты и кишечный микробиом: двуполуприведенное взаимодействие. *Медицинский алфавит*. 2024; (16): 40–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-16-40-46>

About authors

Kodentsova Vera M., Dr Bio Sci, professor, chief researcher at the Laboratory of Vitamins and Minerals¹. E-mail: kodentsova@ion.ru. ORCID: 0000-0002-5288-1132

Risnik Dmitry V., PhD Bio Sci, leading researcher at Dept of Biophysics, Faculty of Biology². E-mail: biant3@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3389-8115

¹ Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

² Moscow State University M. V. Lomonosov, Moscow, Russia

Corresponding author: Kodentsova Vera M. E-mail: kodentsova@ion.ru

For citation: Kodentsova V. M., Risnik D. V. Micronutrients and the gut microbiome: a bidirectional interaction. *Medical alphabet*. 2024; (16): 40–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-16-40-46>



Современное понимание взаимосвязи кишечной микробиоты и развития аллергических заболеваний у детей

С. Г. Макарова, А. П. Фисенко, И. Г. Гордеева, Е. Е. Емельяшенков

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Микробиота кишечника – один из ключевых элементов формирования иммунного ответа. На ее развитие и состав может повлиять множество факторов, включая течение родов, рацион ребенка и проведение антибиотикотерапии. Согласно гигиенической теории, развитие дисбактериоза в раннем возрасте может привести к повышению риска сенсибилизации и аллергических заболеваний. Более того, снижение количества определенных микроорганизмов может привести к нарушению барьерной функции кишечника и дифференцировки наивных Т-клеток.

Целью данного обзора является изучение взаимосвязи уровня различных микроорганизмов, входящих в состав кишечной микробиоты, и риска развития различных аллергических состояний у детей. Обзор опубликованной по данной теме литературы проводился по базам данных Pubmed и ResearchGate. Особое внимание привлекает уровень микроорганизмов в составе микробиоты кишечника, продуцирующих масляную кислоту, таких как *Ruminococcus*, *Lachnospira* и *Roseburia*. Данное соединение играет роль в обеспечении способности иммунной системы подавлять чрезмерные иммунные реакции. Снижение уровней микроорганизмов, продуцирующих масляную кислоту, отмечалось в 4 из 6 исследований, изучавших ее уровень у больных аллергическими заболеваниями. Обеспечение высокого уровня микробиоты, продуцирующей необходимые для поддержания кишечного барьера и формирования иммунного ответа химические соединения, является ключом к новому подходу в профилактике и лечении аллергических заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: педиатрия, пищевая аллергия, микробиота кишечника, масляная кислота.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Учреждение проведения исследования: ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

Modern understanding of the relationship between intestinal microbiota and development of allergic diseases in children

S. G. Makarova, A. P. Fisenko, I. G. Gordeeva, E. E. Emeliashenkov

National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russia

SUMMARY

Intestinal microbiota is one of the key elements in the formation of the immune response. Its development and composition can be influenced by many factors, including the course of labor, the child's diet and antibiotic therapy. According to the hygiene theory, the development of dysbiosis at an early age can lead to an increased risk of sensitization and allergic diseases. Moreover, a decrease in the number of certain microorganisms can lead to disruption of intestinal barrier function and differentiation of naïve T cells.

The goal of this review is to study the relationship between the levels of various microorganisms that make up the intestinal microbiota and the risk of developing various allergic conditions in children. A review of the literature published on this topic was conducted using the Pubmed and ResearchGate databases. The level of microorganisms in the intestinal microbiota that produce butyric acid, such as *Ruminococcus*, *Lachnospira* and *Roseburia*, attracts special attention. This compound plays a role in the immune system's ability to suppress excessive immune responses. A decrease in the levels of microorganisms that produce butyric acid was noted in 4 of 6 studies examining its level in patients with allergic diseases. Providing a high level of microbiota that produces the chemical compounds necessary to maintain the intestinal barrier and form the immune response is a key to a new approach to the prevention and treatment of allergic diseases.

KEYWORDS: pediatrics, food allergy, gut microbiota, butyric acid.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Main: National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russia

Введение

Распространенность аллергических и аутоиммунных заболеваний растет во всем мире. При этом известно, что аллергические заболевания связаны с активацией T2-иммунного ответа. Во время беременности иммунный ответ Th1 плода подавляется, чтобы предотвратить чрезмерную реакцию на материнские антигены, а после рождения воздействие микробиоты кишечника меняет этот ответ на Th1 [1]. Желудочно-кишечный тракт содержит самую обширную поверхность взаимодействия между

телом и внешней средой, поскольку в кишечник постоянно поступают различные антигены. Состояние, при котором иммунная система лимфоидной ткани кишечника не реагирует на не представляющие вреда антигены, такие как пищевые белки, называется оральной толерантностью [2]. Нарушение процессов формирования оральной толерантности лежит в основе пищевой аллергии (ПА) и других аллергических состояний, и важную роль в этом могут играть особенности кишечной микробиоты [3–5].

В 1989 году D. P. Strachan и соавт. опубликовали данные исследования, где оценивались факторы окружающей среды, связанные с возникновением аллергических заболеваний у 17414 взрослых, родившихся в 1953 году, и выдвинуто предположение, что гигиеническая среда с меньшим риском инфекционного заражения может быть фактором риска возникновения аллергических заболеваний, что было названо гигиенической гипотезой [6]. В настоящее время регулирующая роль в отношении иммунного ответа отводится не инфекционным агентам, а нормальной симбиотной кишечной микробиоте.

Такие средовые факторы, как кесарево сечение и назначение антибиотиков, влияют на формирование кишечной микробиоты ребенка и одновременно повышают риск развития аллергических заболеваний, что в особенности важно при прогнозе развития аллергии к белкам коровьего молока (АБКМ). Так, в крупномасштабном когортном исследовании, проведенном в Швеции с участием 1086 378 участников, была установлена положительная корреляция между частотой развития ПА и проведением кесарева сечения с коэффициентом риска 1,21 [7]. В двух метаанализах кесарево сечение было идентифицировано как фактор риска возникновения бронхиальной астмы (БА) [8, 9]. Исследование когорты новорожденных в Японии показало, что использование антибиотиков в возрасте до 2 лет значительно связано с распространенностью БА (скорректированное отношение шансов 1,72), атопического дерматита (АтД) (1,40) и аллергического ринита (1,65) в возрасте 5 лет [10]. В крупномасштабной ретроспективной когорте с 792 130 участниками скорректированный коэффициент риска после назначения антибиотиков в первые 6 месяцев жизни составил 2,09 для БА, 1,75 для аллергического ринита, 1,51 для анафилаксии и 1,42 для аллергического конъюнктивита [11]. Метаанализ также показал, что использование антибиотиков матерью во время беременности или в течение 12 месяцев после рождения представляет риск развития АтД [12].

Исследования на экспериментальных моделях

Важную роль в понимании роли кишечной микробиоты в формировании иммунного ответа сыграли исследования на гнотобионтных (стерильных) животных. Было показано, что у гнотобионтных мышей не происходит нормального развития лимфоидной ткани [13], имеется низкое число плазматических клеток, которые продуцируют антитела IgA слизистой оболочки [14] и регуляторных Т-клеток (Tregs) [15], а Th2-ответ доминирует в купе с повышенными уровнями IgE в плазме [16].

Дисбактериоз, вызванный введением антибиотиков мышатам после рождения, приводит к превалированию Th2-ответа [17] и меньшему количеству Treg в собственной пластинке кишечника [18]. Кроме того, когда пробиотики вводились этим мышам, уровни IgE в плазме падали [16], а сенсибилизация к пищевым аллергенам подавлялась за счет улучшений барьерной функции кишечника [19], что в очередной раз подтверждает, что микробиота кишечника в раннем возрасте играет важную роль в формировании иммунного ответа и в возникновении аллергических заболеваний.

Механизмы связи между дисбиозом и аллергическими заболеваниями: Treg и бутират

Индукцированные Treg играют важную роль в поддержании гомеостаза биологических защитных реакций, продуцируя иммуносупрессивные цитокины, такие как интерлейкин 10 (IL-10) или трансформирующий фактор роста бета (TGF- β) [20]. В исследованиях на животных чрезмерный иммунный ответ у мутантных мышей Foxp3 был подавлен введением CD4⁺CD25⁺ Т-клеток, полученных от диких мышей [21], что доказало тот факт, что Treg играют важную роль в регуляции аллергических реакций.

Молекулярные взаимодействия между микробиотой и иммунной системой опосредуются Toll-like рецепторами (TLR) [22]. При их активации продуцируются антимикробные пептиды и слизи для устранения чужеродных веществ и поддержания барьерной функции кишечника. Посредством сигналов TLR активация латентного TGF- β из кишечных дендритных клеток CD103⁺ способствует дифференциации Treg, которая помогает предотвратить аллергическую сенсибилизацию к пище [23, 24]. У мышей с блокированной передачей сигналов TLR развивается более тяжелое воспаление кишечника в ответ на повреждение эпителия от декстран сульфата натрия, а также обнаруживается повышенный уровень IgE, что указывает на важную роль микробиоты в модуляции воспалительных и аллергических реакций [25]. TRAF6 – важная молекула-адаптер для передачи сигналов TLR, которая действует в цепи реакций для активации транскрипционных факторов, таких как NF- κ B, в процессе индукции продукции цитокинов. Мыши со специфической делецией TRAF6 в CD11c-позитивных дендритных клетках имеют уменьшенное количество Treg и развивают спонтанное Th2-ассоциированное воспаление, а также имеют повышенный уровень IL-13, IL-5 и IL-4 в тонком кишечнике [26].

Короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), которые являются конечными продуктами ферментации нерастворимых пищевых продуктов микроорганизмами кишечника, восстанавливают гомеостаз кишечной иммунной системы посредством связывания с рецепторами, сопряженными с G-белком (GPR). Посредством GPR микробиота способна напрямую регулировать экспрессию эпителиальных аларминов в кишечнике [27]. При «западном» типе питания, когда наблюдается снижение потребления клетчатки и увеличение потребления белков и жиров, соответственно меняется состав кишечного микробного сообщества, а также конечные продукты его метаболизма. В одном исследовании у субъектов, которые в течение 5 дней придерживались диеты с высоким содержанием белка и жиров, наблюдалось повышенное количество толерантных к желчи микробов, таких как Bacteroides, но пониженное количество Firmicutes, которые помогают ферментировать пищевые нерастворимые углеводы [28]. Другие механизмы, с помощью которых КЦЖК защищают от аллергических заболеваний, включают прямое ингибирование деацетилаз гистонов (HDAC) для прямой регуляции экспрессии генов или воздействие на врожденные лимфоидные клетки (ILC) для усиления защиты слизистой оболочки и барьерных участков. Сравнивая мышей, колонизированных бактериями, устойчивыми к хлороформу, получавших рацион

либо с высоким, либо с низким содержанием клетчатки, Furusawa et al. обнаружили, что уровень КЦЖК в кишечнике положительно коррелирует с количеством Foxp3 и Treg в толстой кишке [29].

Микробиота кишечника детей с аллергическими заболеваниями

К настоящему времени проведено множество исследований по изучению биоценоза кишечника у детей с аллергическими заболеваниями, и можно говорить об определенных особенностях состава кишечной микробиоты. Результаты ряда исследований за последние годы суммированы в таблице.

Так, у детей с пищевой аллергией наблюдалось снижение содержания *Bacteroidetes* и повышение уровня *Firmicutes*, повышение содержания *Bacteroidaceae*, *Clostridiaceae*, *Lachnospiraceae*, *Leuconostocaceae*, *Ruminococcaceae* и *Streptococcaceae*, а также снижение уровня бактерий *Citrobacter*, *Clostridium*, *Dialister*, *Dorea*, *Haemophilus*, *Lactococcus* и *Oscillospira* [31, 35, 36]. У детей с атопическим дерматитом отмечались сниженные уровни *Akkermansia*, *Bacterioides*, *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* и *Lactobacillus* и повышение уровней *Gemella* и *Rhodotorula* [32, 40]. У детей с астмой отмечались пониженные уровни *Alistipes*, *Bacterioides*, *Bifidobacterium*, *Collinsella*, *Dialister*, *Dorea*, *Faecalibacterium*, *Flavonifractor*,

Таблица

Обобщение результатов исследования кишечной микробиоты у детей с аллергическими заболеваниями

	Исследование	Пациенты	Оцениваемый исход	Возраст на момент анализа кала	Изменения микробиоты кишечника		
					Род	Семейство	Тип/Класс/Отряд
1	Bunyavanich S. et al., 2016 [30]	226 с АБКМ (128 детей с АБКМ, сформированная толерантность в 8 лет)	АБКМ, сформированная толерантность в 8 лет	3–16 месяцев			↓ Clostridia ↓ Firmicutes
2	Chen C.C. et al., 2016 [31]	45 (23 с пищевой сенсibilизацией)	Пищевая сенсibilизация в 6–12 месяцев	6–12 месяцев		↑ Bacteroidaceae ↑ Clostridiaceae ↑ Ruminococcaceae	↓ Bacteroidetes ↑ Firmicutes
3	Fujimura K.E. et al., 2016 [32]	130 (32 с АД в 2 года, 17 с БА в 4 года)	АД в 2 года или БА в 4 года	15–138 дней	↓ Akkermansia ↓ Bifidobacterium ↓ Faecalibacterium ↑ Rhodotorula		
4	Tanaka M. et al., 2017 [33]	56 (27 с аллергическими заболеваниями в 3 года)	Любые аллергические заболевания в 3 года	1, 2, 6, 12 месяцев	↓ Leuconostoc ↓ Veillonella ↓ Weissella ↑ Clostridium	↑ Enterobacteriaceae	
5	Arrieta M.C. et al., 2018 [34]	97 (27 с эпизодами затрудненного дыхания аллергической природы (atopic weezing) в 5 лет)	Эпизоды затрудненного дыхания аллергической природы (atopic weezing) в 5 лет	3 месяца	↓ Bacterioides ↓ Bifidobacterium ↑ Ruminococcus ↑ Streptococcus		
6	Fazlollahi M. et al., 2018 [35]	141 (66 с аллергией на яйца)	Аллергия на яйца	3–16 месяцев		↑ Lachnospiraceae ↑ Leuconostocaceae ↑ Streptococcaceae	
7	Savage J.H. et al., 2018 [36]	225 (87 с пищевой сенсibilизацией, 14 с ПА в 3 года)	Пищевая сенсibilизация или ПА в 3 года	3–6 месяцев	↓ Citrobacter ↓ Clostridium ↓ Dialister ↓ Dorea ↓ Haemophilus ↓ Lactococcus ↓ Oscillospira		
8	Stokholm J. et al., 2018 [37]	690 (60 с БА в 5 лет)	БА в 5 лет	1 неделя, 1 месяц, 1 год	↓ Alistipes ↓ Bifidobacterium ↓ Dialister ↓ Faecalibacterium ↓ Flavonifractor ↓ Roseburia ↓ Ruminococcus ↑ Veillonella		
9	Simonyte Sjodin K. et al., 2019 [38]	93 (21 с аллергическим заболеванием в возрасте 8 лет)	Любые аллергические заболевания в 8 лет	4, 6, 13 месяцев; 8 лет	↓ Bacterioides ↓ Coprococcus ↓ Enterococcus ↓ Lachnospira ↓ Lactobacillus ↓ Prevotella ↓ Ruminococcus ↑ Bifidobacterium		

Продолжение таблицы

10	Bannier M. et al., 2020 [39]	230 (70 с БА, 114 с транзиторными хрипами (atopic weezing))	БА в 6 лет	2–4 года	↓ Collinsella ↓ Dorea ↑ Escherichia ↑ Gemmiger		
11	Los-Rycharska E. et al., 2021 [40]	87 (59 с ПА и/или АД)	ПА и/или АД в 0–6 месяцев	0–6 месяцев	↓ Bacteroides ↓ Lactobacillus ↑ Gemella		
12	Mennini M. et al., 2021 [41]	40 детей (14 с АБКМ, 12 с сенсibilизацией к БКМ)	АБКМ, сенсibilизация к БКМ, 13–18 месяцев	10–15 месяцев + 7, 15, 30, 60 и 90 дней после начала исследования	↑ Actinobacillus ↑ Haemophilus ↑ Klebsiella ↑ Prevotella ↑ Streptococcus		
13	Mahdavinia M. et al., 2023 [42]	152 ребенка с IgE-опосредованной ПА (53 с БА)	IgE-опосредованная ПА и БА, в 12 лет	0–12 лет	↑ Bacteroides ↓ Bifidobacterium ↓ Lachnospira ↓ Prevotella ↓ Veilloella		

Roseburia и *Veillonella* и повышение уровней *Escherichia*, *Gemmiger* и *Streptococcus*. При этом уровни *Ruminococcus* в одних исследованиях были низкие, в других – высокие [34, 37, 39]. В недавнем исследовании показано более низкое альфа-разнообразие микробиоты у детей с аллергией на куриное яйцо по сравнению со здоровыми детьми. Уровень бутирата также был достоверно ниже в группе аллергиков (2,3% [1,0–5,2] против 6,9% [2,5–9,6]; $p=0,013$). Средний процент Treg в группе с аллергией составил 2,7%, что было ниже нормального референтного диапазона [43].

Несколько проспективных исследований выявили наличие дисбиоза кишечника у детей еще до начала аллергического заболевания, что позволяет предположить, что дисбиоз, вероятно, играет роль в формировании аллергии [44], что становится широко признанным. В ряде исследований выявлена роль бактерий, продуцирующих масляную кислоту [33, 34, 36, 38], как основного защитного фактора в отношении формирования аллергического иммунного ответа.

Примечательным является то, что уровень содержания различных микроорганизмов в микробиоте кишечника у детей с ПА и другими аллергическими заболеваниями может различаться в зависимости от расы пациентов. Так, в своем исследовании от 2023 года Mahdavinia et al. [42] исследовали состав микробиоты кишечника у белых и чернокожих детей, страдающих ПА и астмой. По результатам данного исследования, у чернокожих детей уровни *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Chlamydia thrachomatis*, *Parabacteroides goldsteinii* и *Bacteroides eggerthii* были значительно выше, в то время как уровни *Bifidobacterium sp* CAG:754, *Parabacterium johnsonii*, *Bacteroides intestinalis* и *Bifidobacterium breve* были значительно ниже. Авторы исследования предположили, что колонизация кишечника микроорганизмами рода *Bacteroides* именно в раннем возрасте может приводить к повышению вероятности развития астмы [42].

Показано, что снижение концентрации масляной кислоты приводит к подавлению дифференцировки наивных Т-клеток в Treg. Снижение Treg ухудшает способность иммунной системы подавлять чрезмерные иммунные реакции, что приводит к возникновению аллергических заболеваний [44]. Есть данные, что при высоком содержании бутирата в образцах кала в возрасте 18 месяцев ниже

риск сенсibilизации в более старшем возрасте [43, 45]. В таблице выделены роды, семейства и классы бактерий, являющиеся продуцентами масляной кислоты. По полученным результатам доля таких бактерий в микробиоте кишечника детей с аллергией была снижена в 4 из 6 исследований.

Результаты этих исследований легли в основу использования пребиотиков и пробиотиков для повышения уровня масляной кислоты и постбиотиков, которые богаты масляной кислотой, что может стать новым профилактическим или терапевтическим подходом к лечению аллергических заболеваний [44, 46, 47].

Выводы

Таким образом, результаты научных исследований, как экспериментальных, так и клинических, позволили сформировать современные представления о важной роли изменений в составе кишечной микробиоты в формировании аллергического типа иммунного ответа у детей и развитии аллергических заболеваний. С этой точки зрения изучение механизмов этой взаимосвязи, определение конкретных бактерий и метаболитов, участвующих в ее реализации, является ключевой составляющей формирования новых профилактических и лечебных стратегий в отношении аллергических болезней у детей. При этом перспективным является применение как пробиотиков, так и пребиотиков и постбиотиков.

Список литературы / References

1. Rackaityte E., Halkias J. Mechanisms of Fetal T Cell Tolerance and Immune Regulation. *Front. Immunol.* 2020; 11: 588. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00588
2. Tordesillas L, Berin MC. Mechanisms of Oral Tolerance. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2018; 55 (2): 107–117. DOI: 10.1007/s12016018–8680–5
3. Verduci E., Zuccotti G.V., Peroni D.G. New Insights in Cow's Milk and Allergy: Is the Gut Microbiota the Missing Link? *Nutrients.* 2022; 14: 1631. <https://doi.org/10.3390/nu14081631>
4. De Martinis M, Sirufo MM, Suppa M, Ginaldi L. New Perspectives in Food Allergy. *Int J. Mol. Sci.* 2020;21 (4): 1474. DOI: 10.3390/ijms21041474
5. Rey-Mariño, A., Francino, M.P. Nutrition, Gut Microbiota, and Allergy Development in Infants. *Nutrients.* 2022; 14: 4316. <https://doi.org/10.3390/nu14204316>
6. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ.* 1989; 299: 1259–60. DOI: 10.1136/bmj.299.6710.1259
7. Mitselou N, Hallberg J, Stephansson O, Almqvist C, Melen E, Ludvigsson JF. Cesarean delivery, preterm birth, and risk of food allergy: Nationwide Swedish cohort study of more than 1 million children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 142: 1510–4. e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.06.044
8. Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shields MD, Cardwell CR. A metaanalysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin. Exp. Allergy.* 2008; 38: 629e33. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2007.02780.x

9. Bager P, Wohlfahrt J, Westergaard T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clin. Exp. Allergy*. 2008; 38: 634e42. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2008.02939.x
10. Yamamoto-Hanada K, Yang L, Narita M, Saito H, Ohya Y. Influence of antibiotic use in early childhood on asthma and allergic diseases at age 5. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017; 119: 54e8. DOI: 10.1016/j.anaai.2017.05.013
11. Mitre E, Susi A, Kropp LE, Schwartz DJ, Gorman GH, Nylund CM. Association between use of acid-suppressive medications and antibiotics during infancy and allergic diseases in early childhood. *JAMA Pediatr*. 2018; 172: e180315. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2018.0315
12. Tsakok T, McKeever TM, Yeo L, Flohr C. Does early life exposure to antibiotics increase the risk of eczema? A systematic review. *Br. J. Dermatol*. 2013; 169: 983e91. DOI: 10.1111/bjd.12476
13. Bauer H, Horowitz RE, Levenson SM, Popper H. The response of the lymphatic tissue to the microbial flora. Studies on germfree mice. *Am J. Pathol*. 1963; 42: 471e83.
14. Hapfelmeier S, Lawson MA, Slack E, Kirundi JK, Stoel M, Heikenwalder M, et al. Reversible microbial colonization of germ-free mice reveals the dynamics of IgA immune responses. *Science*. 2010; 328: 1705e9. DOI: 10.1126/science.1188454
15. Aitarashi K, Tanoue T, Oshima K, Suda W, Nagano Y, Nishikawa H, et al. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature*. 2013; 500: 232e6. DOI: 10.1038/nature12331
16. Cahenzli J, Koller Y, Wyss M, Geuking MB, McCoy KD. Intestinal microbial diversity during early-life colonization shapes long-term IgE levels. *Cell. Host. Microbe*. 2013; 14: 559e70. DOI: 10.1016/j.chom.2013.10.004
17. Oyama N, Sudo N, Sogawa H, Kubo C. Antibiotic use during infancy promotes a shift in the T(H)1/T(H)2 balance toward T(H)2-dominant immunity in mice. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2001; 107: 153e9. DOI: 10.1067/mai.2001.111142
18. Russell SL, Gold MJ, Hartmann M, Willing BP, Thorsen L, Wlodarska M, et al. Early life antibiotic-driven changes in microbiota enhance susceptibility to allergic asthma. *EMBO Rep*. 2012; 13: 440e7. DOI: 10.1038/embor.2012.32
19. Steffa AT, Feehley T, Tripathi P, Qiu J, McCoy K, Mazmanian SK, et al. Commensal bacteria protect against food allergen sensitization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014; 111: 13145e50. DOI: 10.1073/pnas.1412008111
20. Sansom DM, Walker LS. The role of CD28 and cytotoxic T-lymphocyte antigen4 (CTLA-4) in regulatory T-cell biology. *Immunol Rev*. 2006; 212: 131e48. DOI: 10.1111/j.0105-2896.2006.00419.x
21. Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Pillars Article: Foxp3 programs the development and function of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells. *J. Immunol*. 2017; 198: 986e92. DOI: 10.1038/nf904
22. Wannemuehler M, et al. Lipopolysaccharide (LPS) regulation of the immune response: LPS converts germfree mice to sensitivity to oral tolerance induction. *J. Immunol*. 1982; 129 (3): 959–965.
23. Hacini-Rachinel F, et al. Intestinal dendritic cell licensing through Toll-like receptor 4 is required for oral tolerance in allergic contact dermatitis. *J. Allergy Clin Immunol*. 2018; 141 (1): 163–170. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.02.022
24. Wang S, Charbonnier LM, Novak Rivas M, Georgiev P, Li N, Gerber G, Bry L, Chatila TA. MyD88 adaptor-dependent microbial sensing by regulatory T cells promotes mucosal tolerance and enforces commensalism. *Immunity*. 2015; 43 (2): 289–303. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.06.014
25. Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, Edberg S, Medzhitov R. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell*. 2014; 118 (2): 229–241. DOI: 10.1016/j.cell.2004.07.002
26. Han D, Walsh MC, Cejas PJ, Dang NN, Kim YF, Kim J, CharrierHisamuddin L, Chau L, Zhang Q, Bittlinger K, Bushman FD, Turka LA, Shen H, Reizis B, DeFranco AL, Wu GD, Choi Y. Dendritic cell expression of the signaling molecule TRAF6 is critical for gut microbiota-dependent immune tolerance. *Immunity*. 2013; 38 (6): 1211–1222. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.05.012
27. Plunkett CH, Nagler CR. The influence of the microbiome on allergic sensitization to food. *J. Immunol*. 2017; 198 (2): 581–589. DOI: 10.4049/jimmunol.1601266
28. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, Ling AV, Devlin AS, Varna Y, Fischbach MA, Biddinger SB, Dutton RJ, Turnbaugh PJ. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014; 505 (7484): 559–563. DOI: 10.1038/nature12820
29. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Endo TA, Nakato G, Takahashi D, Nakanishi Y, Uetake C, Kato K, Kato T, Takahashi M, Fukuda NN, Murakami S, Miyauchi E, Hino S, Aitarashi K, Onawa S, Fujimura Y, Lockett T, Clarke JM, Topping DL, Tomita M, Hori S, Ohara O, Morita T, Koseki H, Kikuchi J, Honda K, Hase K, Ohno H. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature*. 2013; 504 (7480): 446–450. DOI: 10.1038/nature12721
30. Bunyavanich S, Shen N, Grishin A, Wood R, Burks W, Dawson P, et al. Early-life gut microbiome composition and milk allergy resolution. *J. Allergy Clin Immunol*. 2016; 138: 1122e30. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.03.041
31. Chen CC, Chen KJ, Kong MS, Chang HJ, Huang JL. Alterations in the gut microbiotas of children with food sensitization in early life. *Pediatr. Allergy. Immunol*. 2016; 27: 254e62. DOI: 10.1111/pai.12522
32. Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S, Lin DL, Levan S, Fadrosch D, et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat. Med*. 2016; 22: 1187e91. DOI: 10.1038/nm.4176
33. Tanaka M, Korenori Y, Washio M, Kobayashi T, Momoda R, Kiyohara C, et al. Signatures in the gut microbiota of Japanese infants who developed food allergies in early childhood. *FEMS Microbiol. Ecol*. 2017; 93. <https://doi.org/10.1093/femsec/fix099>
34. Arrieta MC, Azevalo A, Stiensma L, Dimitriu P, Chico ME, Loores S, et al. Associations between infant fungal and bacterial dysbiosis and childhood atopic wheeze in a nonindustrialized setting. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2018; 142: 424–34.e10. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.08.041
35. Fazlollahi M, Chun Y, Grishin A, Wood RA, Burks AW, Dawson P, et al. Early-life gut microbiome and egg allergy. *Allergy*. 2018; 73: 1515e24. DOI: 10.1111/all.13389
36. Savage JH, Lee-Sarwar KA, Sordillo J, Bunyavanich S, Zhou Y, O'Connor G, et al. A prospective microbiome-wide association study of food sensitization and food allergy in early childhood. *Allergy*. 2018; 73: 145e52. DOI: 10.1111/all.13232
37. Stokholm J, Blaser MJ, Thorsen J, Rasmussen MA, Waage J, Vinding RK, et al. Maturation of the gut microbiome and risk of asthma in childhood. *Nat. Commun*. 2018; 9: 141. DOI: 10.1038/s41467-017-02573-2
38. Simonyte Sjoedin K, Hammarstrom ML, Ryden P, Sjoedin A, Hernell O, Engstrand L, et al. Temporal and long-term gut microbiota variation in allergic disease: a prospective study from infancy to school age. *Allergy*. 2019; 74: 176e85. DOI: 10.1111/all.13485
39. Bannier M, van Best N, Bervoets L, Savelkoul PHM, Hornef MW, van de Kant KDG, et al. Gut microbiota in wheezing preschool children and the association with childhood asthma. *Allergy*. 2020; 75: 1473e6 DOI: 10.1111/all.14156
40. Los-Rycharska E, Golebiewski M, Sikora M, Grzybowski T, Gorzkiewicz M, Popielarz M, et al. A combined analysis of gut and skin microbiota in infants with food allergy and atopic dermatitis: a pilot study. *Nutrients*. 2021; 13: 1682. DOI: 10.3390/nu13051682
41. Mennini M, Reddel S, Del Chierico F, Gardini S, Quagliarillo A., Vernocchi P., Valluzzi R.L., Fierro V., Riccardi C., Napolitano T, et al. Gut Microbiota Profile in Children with IgE-Mediated Cow's Milk Allergy and Cow's Milk Sensitization and Probiotic Intestinal Persistence Evaluation. *Int. J. Mol. Sci*. 2021; 22: 1649. <https://doi.org/10.3390/ijms22041649>
42. Mahdavinia M, Fyolek JP, Jiang J, Thivalapill N, Bilaver LA, Warren C, Fox S, Nimmagadda SR, Newmark PJ, Sharma H, Assa'ad A, Seed PC, Gupta RS. Gut microbiome is associated with asthma and race in children with food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2023 Dec; 152 (6): 1541–1549.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2023.07.024
43. Yamagishi M, Akagawa S, Akagawa Y, Nakai Y, Yamanouchi S, Kimata T, et al. Decreased butyric acid-producing bacteria in gut microbiota of children with egg allergy. *Allergy*. 2021; 76: 2279e82. DOI: 10.1111/all.14795
44. Akagawa S, Kaneko K. Gut microbiota and allergic diseases in children. *Allergol Int*. 2022; 71 (3): 301–309. DOI: 10.1016/j.allit.2022.02.004
45. Roduit C, Frei R, Ferstl R, Loeliger S, Westermann P, Rhyner C, et al. High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy. *Allergy*. 2019; 74: 799e809. DOI: 10.1111/all.13660
46. Zolkiewicz J, Marzec A, Ruszczyński M, Feleszko W. Postbiotics-A step beyond pre- and probiotics. *Nutrients*. 2020; 12: 2189. DOI: 10.3390/nu12082189
47. Berni Canani R, Paparo L, Nocerino R, Di Scala C, Della Gatta G, Maddalena Y, Buono A, Bruno C, Voto L, Ercolani D. Gut Microbiome as Target for Innovative Strategies Against Food Allergy. *Front Immunol*. 2019 Feb 15; 10: 191. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00191.

Статья поступила / Received 28.05.24
Получена после рецензирования / Revised 31.05.24
Принята в печать / Accepted 07.07.24

Сведения об авторах

Макарова Светлана Геннадиевна, д.м.н., зам. директора.
E-mail: sm27@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3056-403X

Фисенко Андрей Петрович, д.м.н., директор. E-mail: fisenko@nczd.ru. ORCID: 0000-0001-8586-7946

Гордеева Ирина Григорьевна, м.н.с. лаборатории клинической иммунологии и нутрициологии, врач-педиатр. E-mail: irifeen@yandex.ru.
ORCID: 0000-0001-6658-0624

Емельяшенков Евгений Евгеньевич, к.м.н., научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии и нутрициологии. E-mail: dkswdsm@mail.ru.
ORCID: 0000-0002-0995-4260

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Емельяшенков Евгений Евгеньевич. E-mail: dkswdsm@mail.ru

About authors

Makarova Svetlana G., DM Sci (habil.), deputy director. E-mail: sm27@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3056-403X

Fisenko Andrey P., DM Sci (habil.), director. Email: fisenko@nczd.ru. ORCID: 0000-0001-8586-7946

Gordeeva Irina G., junior researcher of Laboratory of Clinical Immunology and Nutritionology, pediatrician. E-mail: irifeen@yandex.ru.
ORCID: 0000-0001-6658-0624

Emeliashenkov Evgeniy E., PhD Med, researcher, Laboratory of Clinical Immunology and Nutritionology. E-mail: dkswdsm@mail.ru.
ORCID: 0000-0002-0995-4260

National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russia

Corresponding author: Emeliashenkov Evgeniy E. E-mail: dkswdsm@mail.ru

Для цитирования: Макарова С.Г., Фисенко А.П., Гордеева И.Г., Емельяшенков Е.Е. Современное понимание взаимосвязи кишечной микробиоты и развития аллергических заболеваний у детей. *Медицинский алфавит*. 2024; (16): 48–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-16-48-52>

For citation: Makarova S.G., Fisenko A.P., Gordeeva I.G., Emeliashenkov E.E. Modern understanding of the relationship between intestinal microbiota and development of allergic diseases in children. *Medical alphabet*. 2024; (16): 48–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-16-48-52>



Мониторинг питания обучающихся начальной школы

Н. М. Портнов¹, Ж. Ю. Горелова², В. Н. Иванова¹

¹ ФГАОУ ВО «Государственный университет просвещения» Минпросвещения России (Федеральный центр мониторинга питания обучающихся), Москва

² ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

В России в течение 3 лет успешно функционирует автоматизированная система мониторинга питания обучающихся младших классов, в которой участвуют 39 тыс. пищеблоков, предоставляющих питание 7,6 млн учащихся. База данных содержит 13,2 млн меню фактического питания и типовые меню 31 тыс. пищеблоков в цифровом виде, доступных для научного анализа нутрициологами и товароведом. Сведения федеральной системы мониторинга используются в оперативном управлении школьным питанием, обнаруженные отклонения от нормативов потребления школы используют для коррекции и улучшения меню.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мониторинг питания, школьное питание, автоматический анализ, фактическое питание, типовые меню.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Monitoring the nutrition of elementary school students

N. M. Portnov¹, Zh. Yu. Gorelova², V. N. Ivanova¹

¹ State University of Education Ministry of Education of Russia (Federal center for School food monitoring), Moscow, Russia

² National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

SUMMARY

In Russia, an automated system for monitoring the nutrition of primary school students has been successfully operating for 3 years, in which 39 thousand catering units participate, providing meals to 7.6 million students. The database contains 13.2 million actual nutrition menus and standard menus of 31 thousand catering units, in digital form, available for scientific analysis by nutritionists and commodity experts. Information from the federal monitoring system is used in the operational management of school meals; detected deviations from school consumption standards are used to correct and improve the menu.

KEYWORDS: nutrition monitoring, school meals, automatic analysis, actual nutrition, standard menus.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Мониторинг питания в системе образования организован для постоянного наблюдения за совокупностью подведомственных пищеблоков по ключевым показателям функционирования, имеющим цифровое выражение. Старт мониторингу был дан письмом Министерства просвещения РФ № 1158н от 17.05.2021 [1], в котором было указано публиковать меню фактического питания на сайтах школ в виде электронной таблицы специально разработанного формата. Данные меню ежедневно считываются в базу данных (БД) Федерального центра мониторинга питания обучающихся (ФЦМПО) [2], где выполняется их автоматический анализ на соблюдение нормативов потребления по массе и калорийности.

В базе данных мониторинга зарегистрированы все школы РФ, реализующие программы начального образования.

После отработки регулярной процедуры получения сведений о меню фактического питания система мониторинга была дополнена средствами сбора информации о типовых (циклических, примерных) меню для контроля их соблюдения в меню фактических, а также информацией о работе школьных пищеблоков с родителями.

Методические приемы

Для оценки питания ФЦМПО использует меню фактического питания, документирующее состав блюд по приемам пищи, с указанным выходом (весом) блюд и сведениями о нутриентах (калорийность, белки, жиры, углеводы), а также ценой. Блюда сопровождаются указанием раздела меню, что позволяет оценивать соблюдение требований СанПиН [3] по размеру порции. Первичной информацией являются технологические карты блюд, ведущиеся в пищеблоке школы.

Перечень разделов меню в бланке описывает содержательные требования к составу меню (завтрак должен содержать горячее блюдо и горячий напиток, рекомендуется давать фрукты; обед должен содержать закуску, первое блюдо, второе блюдо с гарниром, сладкий напиток и т. п.), что позволяет оценить полноценность комплекса блюд по каждому приему пищи (в совокупности с массой, калорийностью и пр.). Отсутствие блюда в том или ином разделе меню указывает на несовершенство меню с точки зрения технолога питания. Такие пробелы явно видны при просмотре меню.

Формат электронной таблицы был выбран так, чтобы отражать общие (для РФ в целом) требования к школьному

меню. С учетом невысокой степени упорядоченности предметной области в бланке меню предусмотрена возможность указать собственные разделы меню.

При заполнении меню в мониторинге не используется справочник блюд, названия вводятся с клавиатуры – данная особенность необходима на современном уровне развития системы управления школьным питанием, когда отсутствует номенклатура блюд. Большинство школ используют бланк меню для двух приемов пищи (завтрак и обед), около 2 % (интернаты) – бланк для полного набора из 6 приемов пищи. Загруженные в БД ФЦМПО таблицы меню передаются затем для анализа на соблюдение нормативов потребления, а также формальной проверки правил заполнения. Специалистам ФЦМПО компьютерная система представляет отчеты по соблюдению массы порций блюд и комплексов, калорийности, балансу основных пищевых веществ (белки – жиры – углеводы).

Специалистам региональных управлений образования также представляются отчеты по соблюдению норм потребления, средства просмотра меню всех подведомственных организаций на экране используются ими для оперативного контроля ситуации – возможность, недостижимая при прежнем («ручном») подходе к управлению.

Вид БД с меню представляет полный список школ, где для каждой школы приводятся загруженные с сайта меню (по дням питания) и можно просмотреть состав меню конкретных дней.

При отображении списка меню используется первичная индикация – красным выделяются меню с ошибками, желтым – с замечаниями. Меню фактического питания в школах оформляются в соответствии с заблаговременно разработанным типовым (циклическим, примерным) меню, составляемым так, чтобы оно удовлетворяло нормативам потребления (физиологическим потребностям) конкретной возрастной категории. Для контроля соответствия фактического и типового меню в БД ФЦМПО загружаются и типовые меню, а также календари питания школ.

С августа 2022 года в БД ФЦМПО также агрегируются сведения о формах работы школьной столовой с родителями – горячей линии, чате, совместных с родителями проверках, отчеты/акты таких проверок, ссылки на фотографии работы родительских комиссий по питанию. Здесь же собираются сведения о наличии у школы лечебных (диетических) меню. В процессе мониторинга сложилось сообщество сотрудников школ, вовлеченных в процесс разработки и публикации меню – в Телеграм-чате «Центр МПО» технической поддержки ФЦМПО [4] участвует более 12,5 тысячи человек, также функционирует более узкий форум – Телеграм-чат для сотрудников региональных управлений образования.

Для сотрудников школ и родителей на сайте мониторингпитание.рф [5] предусмотрен публичный доступ к анализу меню школ, пользоваться этой информацией также могут и другие организации (научные, контролирующие, общественные).

Обсуждение

Меню фактического питания является центральным первичным документом пищеблока школы, документирующим состав блюд (качественная характеристика питания для потребителя), нутриентный состав (нутрициологические показатели в цифровой форме). Меню используется для расчета количества продуктов, калькуляции стоимости питания, а также является исходной информацией для расчета потребности в технологическом оборудовании, необходимом для реализации меню на заказанное число порций. Поэтому меню было выбрано первичным источником данных, используемым для мониторинга школьного питания.

Единая (общероссийская) форма бланка меню используется для первичного упорядочения состава данных. Разделы меню, состав которых был обоснован ФЦМПО по опыту работы со школьным питанием, а также с использованием формулировок из санитарных правил, использованы для качественного описания полноценности комплексов блюд, а также для контроля массы порций различных видов блюд. Успешность принятых технических решений для описания меню подтверждена трехлетним опытом мониторинга с участием всех российских школ.

Форма бланка допускает представление информации недостаточно точной («фрукты свежие», «салат по сезону»), такие несовершенства источников данных характерны нынешнему уровню организованности организованного/коллективного питания. Мониторинг позволяет выявить такие проблемы, чтобы перейти к более точной нормативно-технической работе с блюдами и меню. Первичной задачей является визуализация информации, включая и недостатки «авторской орфографии».

Данные из загруженных от школ меню анализируются системой для выявления ошибок – несоответствий с действующими нормативами потребления и др. Правила проверки, сформулированные в основном на базе требований из СанПиН-3590 [3], прил. 9, приведены в *таблице 1*.

При формулировании правил проверки учтены следующие соображения.

- В тех случаях, когда исходный норматив представлен диапазоном значений (т.к. «масса завтрака – от 500 г», заметим, что в данном случае неопределенная верхняя граница все же существует на практике), применяется нижняя граница диапазона, что соответствует трактовке «не хуже чем».
- В случае, когда в один раздел меню входит сразу несколько строк блюд (например, на завтрак Котлета и Макароны), выполняется суммирование данных всех строк раздела.
- Наименования разделов в бланках меню школ приводятся единообразно.
- В тех случаях, когда вес блюда приводится не одним числом, а с разделением по компонентам блюда (например, для Борщ с мясом – 250/10, где 10 означает вес мяса), выполняется суммирование всех чисел для получения полного веса блюда.

Таблица 1

Правила проверки соблюдения нормативов потребления, используемые в ФЦМПО

Наименование	Формула	Вид правила	Прием пищи
1-е блюдо д.б. от 200 г	Раздел="1 блюдо" И $\text{_Выход} < 200$ И $\text{_Выход} > 0$	Раздел	
2-е блюдо д.б. от 90 г	Раздел="2 блюдо" И $\text{_Выход} < 90$ И $\text{_Выход} > 0$	Раздел	
Гарнир д.б. от 150 г	Раздел="гарнир" И $\text{_Выход} < 150$ И $\text{_Выход} > 0$	Раздел	
Горячее блюдо завтрака д.б. от 150 г	Раздел="Гор. блюдо" И $\text{_Выход} < 150$ И $\text{_Выход} > 0$	Раздел	Завтрак
Закуска д.б. от 60 г	Раздел="Закуска" И $\text{_Выход} < 60$ И $\text{_Выход} > 0$	Раздел	
Калорийность завтрака д.б. от 20% суточной нормы (+10% в лагерь)	$\text{_Калорийность} < \text{_Норма}$	Прием пищи	Завтрак
Калорийность обеда д.б. от 30% суточной нормы (+10% в лагерь)	$\text{_Калорийность} < \text{_Норма}$	Прием пищи	Обед
Напиток д.б. от 180 г	((Раздел="Сладкое" И $\text{_ПП} = \text{"Обед"}\text{"}$) ИЛИ Раздел="Напиток" ИЛИ Раздел="Гор. напиток" И $\text{_Выход} < 180$	Раздел	
Ошибка в указании БЖУ/Выхода	$\text{_Белки} + \text{_Жиры} + \text{_Углеводы} > \text{_Выход}$	Блюдо	
Суммарный объем блюд 2-го завтрака д.б. от 200 г	$\text{_Выход} < 200$	Прием пищи	Завтрак 2
Суммарный объем блюд 2-го ужина д.б. от 200 г	$\text{_Выход} < 200$	Прием пищи	Ужин 2
Суммарный объем блюд завтрака д.б. от 500 г	$\text{_Выход} < 500$	Прием пищи	Завтрак
Суммарный объем блюд обеда д.б. от 700 г	$\text{_Выход} < 700$	Прием пищи	Обед
Суммарный объем блюд полдника д.б. от 300 г	$\text{_Выход} < 300$	Прием пищи	Полдник
Суммарный объем блюд ужина д.б. от 500 г	$\text{_Выход} < 500$	Прием пищи	Ужин

Приведенный перечень проверок отражает лишь существующий уровень консенсуса по требованиям к меню. Он может и должен быть дополнен другими необходимыми правилами проверки: отражающими заполненность обязательных разделов меню, верхние границы диапазонов, средние значения за цикл меню, неповторяемость блюд и даже орфографию – данные задачи являются перспективными для системы мониторинга.

Контроль натуральных норм потребления, считающийся часто приоритетным при контроле, связан со следующими принципиальными проблемами:

- натуральные нормы потребления (по продуктовым группам) приведены в СанПиН-3590 [3] в суточном выражении, в то время как меню школьного питания в подавляющем большинстве случаев составляется на отдельные приемы пищи (завтрак, обед);
- обоснование натуральных норм потребления на отдельные приемы пищи не описано в научной литературе. Применяемая иногда практика расчета таких норм пропорциональна доле калорийности, не основана на каком-либо научном наблюдении и является дискредитацией рационального управления питанием.

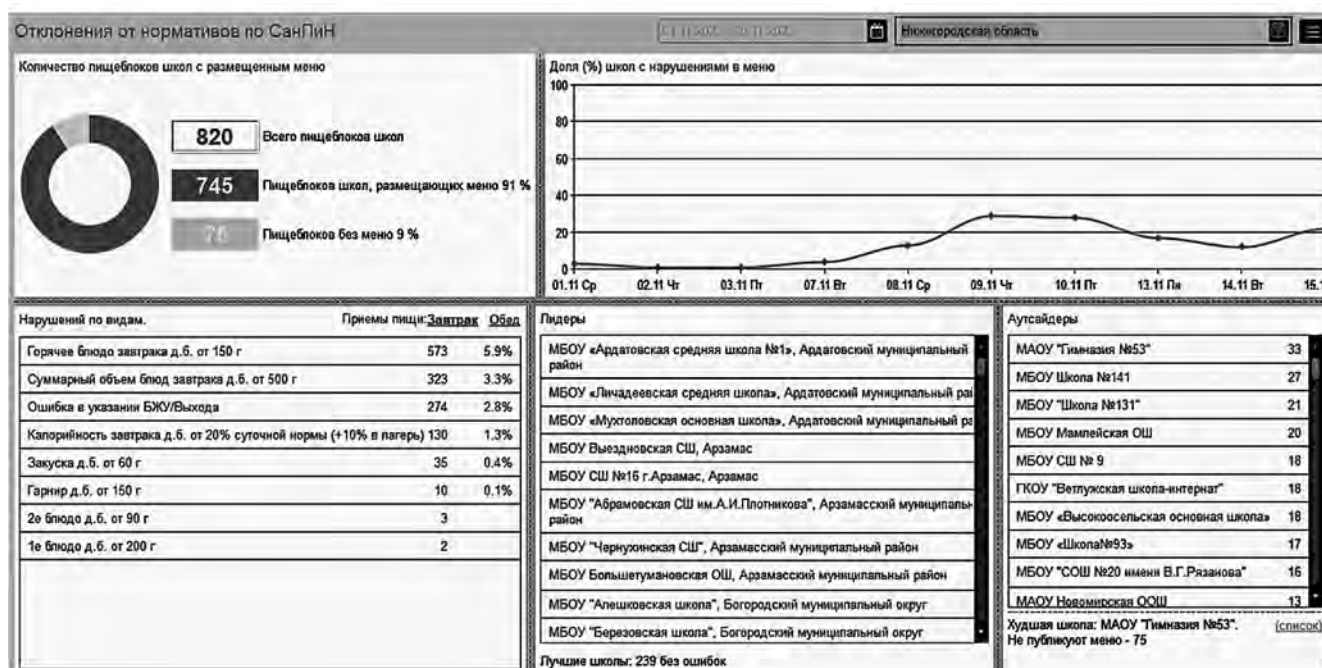


Рисунок. Региональный дашборд по анализу меню фактического питания (примерный вид)

Выявленные мониторингом в результате проверки меню замечания свидетельствуют о недостаточной проработанности технической документации пищеблока, ошибках в расчетах, которые подлежат исправлению. Практика показывает, что полученные школами замечания довольно быстро учитываются, меню последующих дней исправляются так, чтобы соответствовать нормативам.

Случаи, когда число ошибок велико, документируют низкий уровень организованности коллективного питания. Статистика по видам и количеству ошибок в целом по региону отображается в дашборде – специализированном отчете, где на одном экране размещена информация, в целом характеризующая ситуацию по опубликованным школами меню.

На иллюстрации выше показан примерный вид такого дашборда, который может использоваться на рабочем месте специалиста управления образования или надзорного органа, им предоставляется доступ в БД ФЦМПО.

Следует отметить, что в системе ФЦМПО регистрируются меню питания, документально зафиксированные и подтвержденные данными первичного бухгалтерского учета, с обязательным оформлением меню в соответствии с правилами оказания услуг общественного питания [6]. Документированность отличает данный мониторинг от доминирующих на сегодня методов изучения фактического питания, основанных на воспоминаниях питающихся о блюдах и размерах порций (частотных методах).

Поскольку в процессе мониторинга высказывались сомнения в фактическом предоставлении заявленных блюд в отдельных пищеблоках (явление не повсеместное, но существующее), специалистами ФЦМПО для фиксации подобных явлений и замера их частоты предложено мобильное приложение, где сами питающиеся могут оценить (по шкале от 2 до 5) блюда или отметить «такого блюда не было».

Результаты и выводы

В Российской Федерации создана и результативно функционирует федеральная система мониторинга питания обучающихся (начальных классов), реализующая в цифровом автоматизированном виде возможность постоянного наблюдения за школьным питанием, контроля за полноценностью предоставляемого питания по составу блюд, массе порций, калорийности, сбалансированности.

За три года функционирования системы мониторинга питания обучающихся в базе данных накоплено 13,2 млн меню фактического питания [7]. В системе зарегистрировано 39 тыс. пищеблоков образовательных организаций, для 31,6 тыс. из них в систему загружены типовые (циклические, примерные) меню. С учетом того что школьное меню применяется не к одному питающемуся, а к целой категории в десятки и сотни учащихся, данная информация имеет более высокую значимость, охватывая все 7,6 млн учащихся начальных классов [8] РФ (для которых в РФ организовано 100 % школьное

Таблица 2
Сведения о частоте нарушений в меню по состоянию на апрель 2024 г. по РФ в целом

Прием пищи	Доля меню с нарушениями (несоблюдением норм)	
	По массе порций	По калорийности
Завтрак	23%	29%
Обед	12%	33%

питание), во многих случаях – по нескольким приемам пищи (на завтрак и обед приходится 50–60 % суточного потребления).

Объем полученной информации является беспрецедентным для мировой практики. Он предоставляет возможности для проведения исследований фактического питания целого социального слоя «учащиеся начальных классов», полностью охватывающего все территории страны. Такие исследования ФЦМПО готов проводить совместно с научными организациями в области нутрициологии и товароведения.

Данные о фактической ситуации в школьном питании, полученные системой мониторинга, используются в практической работе по управлению школьным питанием, на еженедельных общероссийских видеоконференциях оперативного штаба Министерства просвещения [9], с участием ведущих специалистов Роспотребнадзора и медиков. Отмечено что замечания, полученные школами по результатам проверки их меню, в большинстве случаев учитываются в исправлениях меню последующих дней. Вместе с тем число случаев несоблюдения норм потребления, отмечаемое мониторингом, все еще остается значительным (табл. 2).

Накопленные в мониторинге сведения используются специалистами ФЦМПО для анализа блюд, фактически представленных в коллективном школьном питании. Они будут полезны для оценки распределения нутриентного состава питания по приемам пищи, структуры потребления в разрезе продуктовых групп – для обоснования натуральных норм потребления по конкретным приемам пищи.

Функционирующая цифровая платформа ФЦМПО может использоваться для получения обратной связи по оценке самими питающимися конкретных блюд реального меню, что дает принципиально более точную оценку потребительских предпочтений.

Список литературы / References

1. Письмо Министерства просвещения РФ № ГД-1158/1 от 17.05.2021 О размещении меню [в Интернете]. Доступно: <https://rosobrncontrol.ru/documents/pisma/pismo-ministerstva-prosveshcheniya-rossiyskoy-federatsii-gd-1158-01-ot-17-05-2021/?ysclid=lpifo8crtid959187605>. (In Russ.).
2. Letter of the Ministry of Education of the Russian Federation No. GD-1158/1 dated 17.05.2021 On the placement of the menu [в Интернете]. Доступно: <https://rosobrncontrol.ru/documents/pisma/pismo-ministerstva-prosveshcheniya-rossiyskoy-federatsii-gd-1158-01-ot-17-05-2021/?ysclid=lpifo8crtid959187605>. (In Russ.).
3. Федеральный центр мониторинга питания обучающихся [в Интернете]. Доступно: <https://фцмпо.пф>. Federal Center for Monitoring Student Nutrition [в Интернете]. Доступно: <https://фцмпо.пф>. (In Russ.).
4. СанПиН 2.3/2.4.3590–20 Санитарно-эпидемиологические требования к организации общественного питания населения, 2021.
5. SanPiN 2.3/2.4.3590–20 Sanitary and Epidemiological Requirements for Public Catering, 2021. (In Russ.).

4. Телеграм-чат «Центр МПО» (техническая поддержка Федерального центра мониторинга питания обучающихся) [в Интернете]. Доступно: <https://t.me/+4zdUFO4mbDAxNjii>.
Telegram chat) MPO Center (technical support for the Federal Center for Monitoring Student Nutrition) [в Интернете]. Доступно: <https://t.me/+4zdUFO4mbDAxNjii>.
5. Сайт «Организация автоматического мониторинга и анализа ежедневного меню горячего питания обучающихся по образовательным программам начального общего образования» [в Интернете]. Доступно: <http://мониторингпитание.рф>.
Site Organization of automatic monitoring and analysis of the daily menu of hot meals for students in educational programs of primary general education [On the Internet]. Доступно: <http://мониторингпитание.рф>. (In Russ.).
6. Постановление Правительства РФ от 21 сентября 2020 г. N 1515 «Об утверждении Правил оказания услуг общественного питания».
Decree of the Government of the Russian Federation of September 21, 2020 N 1515 «On approval of the Rules for the provision of catering services». (In Russ.).
7. Мониторинг питания. Оперативная сводка по регионам [в Интернете]. Доступно: <http://мониторингпитание.рф/region.html>.
Power monitoring. Operational summary by region [в Интернете]. Доступно: <http://мониторингпитание.рф/region.html>. (In Russ.).

8. М. п. Р. Б. документов «Сведения об обучающихся с 1 по 12 класс (опубликовано в январе 2024 года)» [в Интернете]. Доступно: <https://docs.edu.gov.ru/document/104f10b20c7e2438f2fa4378a1badfaf/?ysclid=luuv2on3ow247671099>.
M. p. R. B. documents Information about students from grades 1 to 12 (published in January 2024) [в Интернете]. Доступно: <https://docs.edu.gov.ru/document/104f10b20c7e2438f2fa4378a1badfaf/?ysclid=luuv2on3ow247671099>. (In Russ.).
9. Оперативный штаб Минпросвещения России продолжает контролировать организацию горячего питания в школах [в Интернете]. Доступно: <https://edu.gov.ru/press/4842/operativnyy-shtab-minprosvescheniya-rossii-prodolzhayet-kontrolirovat-organizaciyu-goryachego-pitaniya-v-shkolah/?ysclid=lbogognvh6i728505158>.
The operational headquarters of the Ministry of Education of Russia continues to control the organization of hot meals in schools [в Интернете]. Доступно: <https://edu.gov.ru/press/4842/operativnyy-shtab-minprosvescheniya-rossii-prodolzhayet-kontrolirovat-organizaciyu-goryachego-pitaniya-v-shkolah/?ysclid=lbogognvh6i728505158>. (In Russ.).

Статья поступила / Received 24.05.24
Получена после рецензирования / Revised 31.05.24
Принята в печать / Accepted 07.07.24

Сведения об авторах

Портнов Николай Михайлович, к.т.н., ведущий научный сотрудник¹.
E-mail: detsoft@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9520-8928
Горелова Жанетта Юрьевна, д.м.н., проф., гл. научный сотрудник².
E-mail: nczdlep@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9787-4411
Иванова Валентина Николаевна, д.э.н., проф., гл. научный сотрудник, директор¹. E-mail: detsoft@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0712-7659

¹ ФГАОУ ВО «Государственный университет просвещения» Минпросвещения России (Федеральный центр мониторинга питания обучающихся), Москва
² ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Горелова Жанетта Юрьевна. E-mail: nczdlep@mail.ru

Для цитирования: Портнов Н.М., Горелова Ж.Ю., Иванова В.Н. Мониторинг питания обучающихся начальной школы. Медицинский алфавит. 2024; (16): 53–57. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-16-53-57>

About authors

Portnov Nikolay M., PhD Tech, leading researcher¹. E-mail: detsoft@mail.ru.
ORCID: 0000-0001-9520-8928
Gorelova Zhanetta Yu., DM Sci (habil.), professor, chief researcher².
E-mail: nczdlep@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9787-4411
Ivanova Valentina N., Dr of Economic Sci, professor, chief researche¹, director of the Federal Center for Monitoring Nutrition of Students. E-mail: detsoft@mail.ru.
ORCID: 0000-0002-0712-7659

¹ State University of Education Ministry of Education of Russia (Federal center for School food monitoring), Moscow, Russia
² National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

Corresponding author: Gorelova Zhanetta Yu. E-mail: nczdlep@mail.ru

For citation: Portnov N.M., Gorelova Zh. Yu., Ivanova V.N. Monitoring the nutrition of elementary school students. Medical alphabet. 2024; (16): 53–57. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-16-53-57>



Использование подсластителей и сахарозаменителей в пищевой промышленности. Сладкие белки как новая альтернатива

И. В. Маев, А. В. Заборовский, С. В. Царегородцев, Д. В. Юнина, Ю. А. Колосов, М. Ю. Старовойтова, Л. А. Тарарина

ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

В данном обзоре рассматриваются последствия чрезмерного употребления сладких продуктов на здоровье человека и исследуется потенциал сахарозаменителей и интенсивных подсластителей, включая сладкие белки, в качестве их более здоровых альтернатив. Анализ статистических данных о распространенности диабета и ожирения выявляет риски для здоровья, связанные с высоким потреблением сахара. Произведен обширный обзор свойств различных сахарозаменителей и подсластителей с акцентом на их гликемический индекс и уровень сладости. Особое внимание уделено сладким белкам, таким как монеллин и браззеин, их структуре и биологическим эффектам. Сладкие белки обладают значительно высоким индексом сладости и могут служить альтернативой традиционному сахару в производстве пищевых продуктов. Однако их применение в пищевой или фармацевтической промышленности ограничено. Исследование подчеркивает потенциал сахарозаменителей и подсластителей, особенно сладких белков, для разработки продуктов питания за счет снижения содержания сахара. Тем не менее требуются дальнейшие исследования безопасности сладких белков и понимания их долгосрочных эффектов на здоровье человека.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет, ожирение, сахарозаменители, подсластители, сладкие белки, монеллин, браззеин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The use of sweeteners and sugar substitutes in the food industry. Sweet proteins as a new alternative

I. V. Maev, A. V. Zaborovsky, S. V. Tsaregorodtsev, D. V. Yunina, Yu. A. Kolosov, M. Yu. Starovoytova, L. A. Tararina

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Russian University of Medicine" of Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

SUMMARY

This review examines the consequences of excessive consumption of sweet products on human health and explores the potential of sugar substitutes and intensive sweeteners, including sweet proteins, as their healthier alternatives. Analyzing statistical data on the prevalence of diabetes and obesity, the study highlights the health risks associated with high sugar intake. An extensive review of the properties of various sugar substitutes and sweeteners has been conducted, focusing on their glycemic index and sweetness level. Special attention is given to sweet proteins, such as monellin and brazzein, their structure, and biological effects. Sweet proteins have a significantly high sweetness index and can serve as an alternative to traditional sugar in food production. However, their application in the food or pharmaceutical industry is limited. The study emphasizes the potential of sugar substitutes and sweeteners, especially sweet proteins, in developing food products by reducing sugar content. Nonetheless, further research is required to ensure the safety of sweet proteins and understand their long-term effects on human health.

KEYWORDS: diabetes, obesity, sugar substitutes, sweeteners, sweet proteins, monellin, brazzein.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Сокращения и обозначения

CalHM1 – модулятор гомеостаза
GI – гликемический индекс
GPCR – рецепторы, сопряженные с G-белком
mGlu – метаболитный глутаматный рецептор
pGlu – пироглутамат
T1R₂ – рецептор сладкого вкуса
T1R₃ – рецептор сладкого вкуса
Tas1r1/Tas1r3 – рецепторы вкуса умами

TRCs – вкусовые рецепторные клетки
TRPM₅ – активированный кальцием неселективный катионный канал
АТФ – аденозинтрифосфат
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ПП – пищевая промышленность
СБ – сладкие белки
ЦОГ₂ – циклооксигеназа 2-го типа

За многолетнюю историю употребления сахара в составе сладких напитков и другой пищевой продукции накоплена статистика, которая показывает, что злоупотребление сладкими продуктами стало социально значимой эпидемиологической проблемой, т.к. способствует развитию метаболических изменений, которые, в свою очередь, могут стать причиной таких патологий, как сахарный диабет, ожирение, эндокринные нарушения и т.д. Так, по статистике,

в Российской Федерации в 2021 г. зарегистрировано 4799 552 человека, страдающих сахарным диабетом, что составляет более 3 % от популяции [1]. По данным ВОЗ, в 2019 г. диабет стал непосредственной причиной 1,5 млн случаев смерти, 48 % всех связанных с диабетом случаев смерти произошли в возрасте до 70 лет, а избыточная масса тела, по данным ВОЗ, зарегистрирована у 30 % населения планеты по состоянию на 2021 г.

Таблица 1

Классификация основных подсластителей и сахарозаменителей

Сахарозаменители	Подсластители	
	Природные	Синтетические
Глюкоза	Стевия и ее производные • Стевиозид • Экстракт стевии	Сахарин (имид орто-сульфобензойной кислоты, имид 2-сульфобензойной кислоты, орто-сульфобензимида) (E954)
Фруктоза	Солодка и ее производные • Глицирризин • Экстракт лакричника	Ацесульфам калия – «Сунет» (E950)
Лактоза	Осладин	Аспартам (E951)
Мальтоза	Итрикупин	Сукралоза (E955)
Многоатомные спирты • Ксилит • Сорбит • Маннит • Мальтит • Изомальтит • Эритрит • Лактиол	Сладкие белки • Монеллин • Браззеин • Тауматин	Цикламат натрия (E952)
Палатиноза		Дуоксан

Таблица 2

Гликемический индекс сахарозаменителей

Сахарозаменитель	Происхождение	Гликемический индекс, GI	Калорийность, Cal
Сироп агавы	Модифицированный сахар	15	10
Эритрит	Сахарный спирт	1	1
Олигофруктоза	Сахарная клетчатка	0	15
Глицерин (глицерин)	Сахарный спирт	3	40
Инулин	Сахарная клетчатка	0	55
Изомальт	Сахарный спирт	2	17
Лактитол	Сахарный спирт	3	20
Маннитол	Натуральный подсластитель	2	13
Сорбитол	Сахарный спирт	4	19
Ксилит	Сахарный спирт	12	10
Сироп ячона	Натуральный подсластитель	1	10
Декстроза	Сахар	100	21
Галактоза	Сахар	23	53
Глюкоза	Сахар	100	21
Золотой сироп	Модифицированный сахар	60	15
Кукурузный сироп с высоким содержанием фруктозы	Модифицированный сахар	58	13
Мед	Натуральный сахар	50	14
Инвертированный сахар	Модифицированный сахар	60	14
Лактоза	Сахар	45	107
Мальтодекстрин	Сахар	90	160
Мальтоза	Сахар	105	53
Кленовый сироп	Экстракт сахара	54	16
Патока	Экстракт сахара	60	16
Сироп Refiners	Модифицированный сахар	60	15
Сироп сорго	Экстракт сахара	50	15
Трегалоза	Сахар	70	36

Для замены сахара пищевая промышленность (ПП) ведет поиск новых подсластителей и сахарозаменителей, все чаще встает вопрос об использовании некалорийных добавок, которые в первую очередь будут минимально влиять на углеводный обмен. Кроме того, для использования сахарозаменителей требуется изучить другие вероятные риски для здоровья человека. Большое количество исследований сахарозаменителей и интенсивных подсластителей посвящены именно вопросам безопасности.

Принято считать, что сахарозаменителями называют вещества, имеющие углеводную основу природного или синтетического происхождения, индекс сладости которых идентичен сахару или в несколько раз превосходит его.

В свою очередь, к подсластителям (интенсивные подсластители) можно отнести вещества, которые по индексу сладости превосходят сахар в сотни или тысячи раз. Они могут быть природными или идентичными природным синтетическими веществами, чаще всего неуглеводной природы.

В *таблице 1* приведены наиболее популярные сахарозаменители и интенсивные подсластители.

Если интенсивные подсластители могут быть лишены гликемического индекса, то сахарозаменители как раз наоборот. В *таблице 2* представлен гликемический индекс некоторых сахарозаменителей.

Сравнение индекса сладости приведено в *таблице 3*.

С того момента, как выяснилось, что сладкий вкус могут обеспечивать не только вещества углеводной природы, особое внимание ученых привлекли некоторые белки. Это белки растительного происхождения, выделенные из тропических растений (*табл. 4*), которые на несколько порядков слаще сахарозы и большинства некалорийных подсластителей. Сладкие белки (СБ) представляют собой класс белков, способных вызывать ощущение сладкого вкуса у людей при взаимодействии с рецептором T1R2/T1R3. Тауматин уже внедрен в производство в ПП. А близкими аналогами, которые еще не используются, являются монеллин и браззеин.

Таблица 3
Относительная сладость основных сахарозаменителей и подсластителей

Сахарозаменители		Подсластители	
Название сахарозаменителя	Единица сладости	Название подсластителя	Единица сладости
Глюкоза	0,7–1,0	Сахарин, Сахаринат натрия	300–500
Фруктоза	1,5–1,7	Ацесульфам калия («Сунет»)	130–200
Сорбит	0,5–0,6	Аспартам	180–200
Ксилит	0,8–0,95	Сукралоза	400–800
Мальтит	0,9	Цикламат натрия	30–50
Маннит	0,5	Стевиозид	150–200
Лактит (лактитол)	0,35–0,4	Сахарол	
Изомальт	0,45–0,5	Тауматин	2000–3000

Таблица 4
Природные источники сладких белков

Сладкий белок	Наименование растения	Географическое распространение
Браззеин	Пентадипландра (<i>Pentadiplandra brazzeana</i>)	Западная Африка
Пентадин		
Монеллин	Ягода серендипити – Диоскореофиллум камминсии (<i>Dioscoreophyllum cumminsii</i>)	Западная Африка
Мабинлин	Семена мабинланга – Каппарис масакай (<i>Capparis masakai</i>)	Китай
Тауматин	Катемфе (<i>Thaumatococcus daniellii</i>)	Западная Африка
Куркулин	Куркулинго широколистный (<i>Curculigo latifolia</i>)	Малайзия
Миракулин	Чудесные ягоды, син. Путерия сладковатая (<i>Synsepalum dulcificum</i> , syn. <i>Pouteria dulcifica</i>)	Западная Африка

Рассмотрим общую характеристику наиболее перспективных СБ монеллина и браззеина.

Монеллин – это сладкий белок, который был выделен из плодов растения *Dioscoreophyllum cumminsii*, известного как ягода серендипити, в котором содержатся и другие белки, но монеллин является основным. Монеллин в 3000 раз слаще сахара. Восприятие вкуса длится более часа и оставляет слабое послевкусие. Монеллин имеет молекулярную массу 10,7 кДа. Содержит две ковалентно связанные полипептидные цепи: цепь А содержит 44 аминокислотных остатка, цепь Б – 50 аминокислотных остатков. Впервые структура монеллина была предложена в 1976 году (рис. 1). Использование природного монеллина ограничено его физико-химическими свойствами, т.к., по некоторым данным, выделенный белок из растения не может быть подвергнут термической обработке и при нагревании до 55 °С сладкие свойства утрачиваются, в связи с этим проведено много исследований, направленных на получение синтетического монеллина с низкой термолабильностью – одноцепочечных производных монеллина [2].



Рисунок 1. Структура монеллина [4]

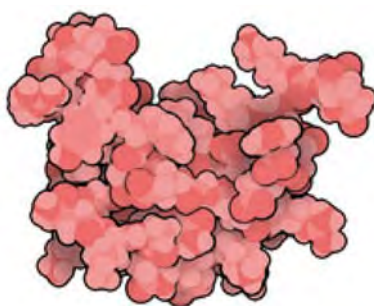


Рисунок 2. Структура браззеина [4]

В западноафриканских странах мякоть ягод серендипити использовалась в пищу, а в исследовании Kayode R. M. O. et al. демонстрируется влияние экстракта мякоти этого растения на качество хлеба при частичной замене сахара при его производстве. Показано, что экстракт мякоти может быть использован как натуральный подсластитель и консервант в производстве хлеба, возможно получить выпечку с приемлемыми вкусовыми качествами при использовании 5 % сахарного сиропа и 60 % экстракта ягод серендипити, свойства консерванта обеспечены противомикробными свойствами монеллина, что также подтверждает данное исследование [3].

Сладкий белок браззеин выделен из плодов *Pentadiplandra brazzeana* [5]. Это растение произрастает в Габоне и Камеруне, где плоды издавна употребляются в пищу. Браззеин в 500–2000 раз слаще сахарозы [6]. Его сладкий вкус более приближен к сахарозе, чем у тауматина [7]. При добавлении других подсластителей, таких как аспартам и стевия, браззеин уменьшает побочное послевкусие, обеспечивает количественную и качественную синергию. Предположительно вследствие синергизма происходит не только активация рецепторов сладкого вкуса, но и блокируются рецепторы горького вкуса [8].

Браззеин представляет собой одноцепочечный полипептид из 54 аминокислотных остатков с четырьмя внутримолекулярными дисульфидными связями, без свободной сульфгидрильной группы и без углевода (рис. 2) [9]. Он богат лизином, но не содержит метионина, треонина или триптофана. Браззеин существует в двух формах в спелых плодах. Основная форма содержит пироглутамат (pGlu) на своем N-конце, второстепенная форма не содержит N-концевой pGlu (des-pGlu1). Сравнение вкусов химически синтезированного браззеина и браззеина des-pGlu1 показало, что последний белок примерно в два раза слаще первого [6].

Браззеин хорошо растворяется в воде, относительно термостабилен, и его сладкий вкус сохраняется после инкубации при 80 °С в течение

4 часов, что делает его пригодным для промышленного производства пищевых продуктов [10].

Бразеин получают твердофазным методом. Кроме того, был успешно синтезирован рекомбинантный бразеин [11].

Механизм формирования сладкого вкуса СБ

Восприятие вкуса является многоэтапным сложным процессом. Важную роль в нем играет поверхность языка, которая покрыта более 5000 сосочков, каждый из которых содержит вкусовые почки. Вкусовые почки состоят из 50–100 вкусовых рецепторных клеток (Taste Receptor Cells, TRCs). TRCs имеют разнообразный набор рецепторов, благодаря которым человек способен воспринимать вкус.

В 1999 г. были открыты рецепторы, чувствительные к сладкому вкусу, относящиеся к семейству GPCR (G protein-coupled receptors) (R. Lefkowitz и В. Kobilka, Нобелевская премия, 2012), – рецепторы T1R2/T1R3, которые представлены димером из двух рецепторных белков (рис. 3) [12, 13].

Данные рецепторы являются метаболитными, лигандом этих рецепторов является АТФ, вторичным мессенджером – специфический G-белок густудин. После активации T1R2/T1R3-рецепторов густудин распадается с образованием двух субъединиц α -густудина и $\beta\gamma$, после чего активируется фосфолипаза C с дальнейшим высвобождением Ca^{2+} . Далее ионы Na^+ поступают через специфический канал TRPM5, что приводит к деполяризации мембраны с высвобождением нейротрансмиттера АТФ (рис. 4).

АТФ является важнейшим компонентом нейромедиаторной передачи во вкусовых рецепторах, который несет в себе регуляторно-информационную функцию. После высвобождения АТФ стимулирует пуриnergические рецепторы во вкусовой почке языка, реагирующие на сладкий вкус, передавая импульсацию в корковый отдел головного мозга, где наступает восприятие сладкого вкуса.

Оценка сладкого вкуса происходит в гипоталамусе с участием так называемых таницитов, клеток, роль которых в энергетическом гомеостазе

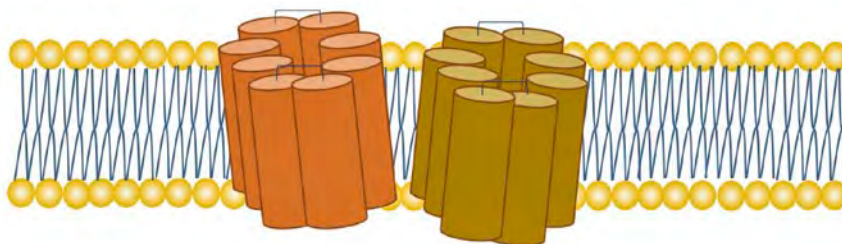


Рисунок 3. Рецептор сладкого вкуса

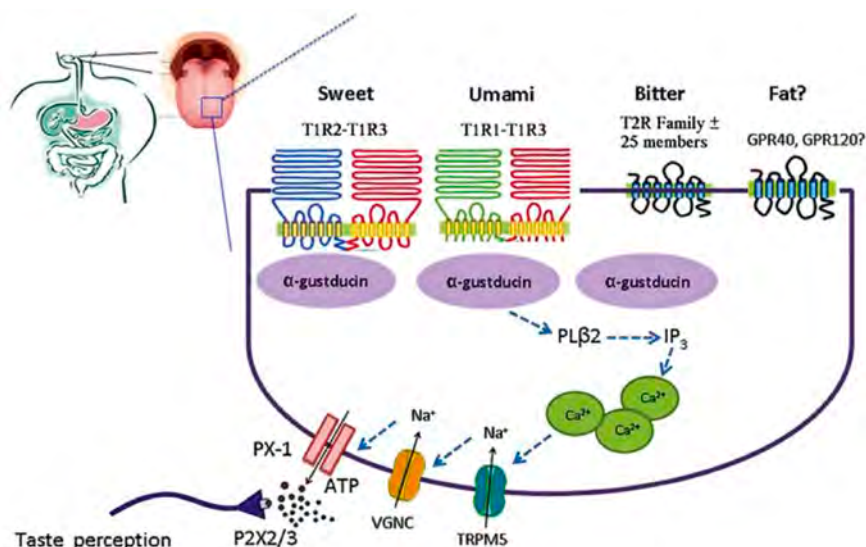


Рисунок 4. Вторичные мессенджеры рецепторов сладкого вкуса

является ключевой. Танициты локализуются в стенках третьего желудочка и реагируют на уровень глюкозы цереброспинальной жидкости, т.е. являются глюкозависимыми. Кроме глюкозы, данные клетки способны воспринимать и аминокислоты, так, в 2017 г. в исследовании на мышах продемонстрировано несколько механизмов восприятия таницитами аминокислот [14]. В основе первого механизма лежит взаимосвязь специфических рецепторов таницитов Tas1r1/Tas1r3, и это характерно для лизина и аргинина. Второй механизм связан через рецептор mGluR4, который специфичен для лизина и аланина.

Все эти аминокислоты увеличивают в таницитах концентрацию Ca^{2+} , благодаря чему происходит релиз АТФ через белок щелевого канала и модулятора гомеостаза CalHM1. Можно предположить, что наличие этих аминокислот в структуре СБ играет роль в формировании оценки сладкого вкуса.

Кроме того, есть гипотеза, что монеллин влияет на рецепторы глутамата 5-го типа – mGlu 5. В связи с этим можно предположить, что при формировании вкуса задействованы центральные механизмы. Однако в исследованиях упомянуто предположение, что вероятность того, что монеллин проникает через гематоэнцефалический барьер из-за его большого размера и белковой природы, маловероятна [15]. Следует изучить роль mGlu 5 – рецепторов формирования вкуса, возможно, существуют периферические механизмы данных рецепторов.

Биологические эффекты СБ

При внедрении новых сахарозаменителей и подсластителей производители сталкиваются с негативным опытом их предшественников, в связи с этим до начала внедрения СБ в ПП необходимо оценить их безопасность и потенциальные биологические эффекты, которые могут помешать их использованию. В первую очередь, как уже было сказано ранее, необходимо оценить влияние СБ на уровень глюкозы в плазме крови, оценить влияние на микробиоту кишечника, влияние на ССС, на работу печени и почек, влияние на ЦНС и иммунную систему.

Изучение метаболических эффектов монеллина подтвердило отсутствие его влияния на уровень глюкозы в плазме крови [16], более того, применение монеллина положительно отражается на пациентах с метаболическим синдромом и в том числе с инсулинорезистентностью.

В одном из исследований оценивались положительные эффекты браззеина, так была выявлена антиоксидантная активность за счет способности некоторых аминокислот, входящих в структуру белка, взаимодействовать со свободными радикалами, по активности сопоставимая с аскорбиновой кислотой. Противовоспалительная активность браззеина обусловлена способностью белка ингибировать ЦОГ₂. В исследовании также продемонстрирована противоаллергическая активность за счет снижения синтеза гистамина. Однако, несмотря на структурное сходство с некоторыми антибактериальными средствами, противомикробные свойства не подтвердились [17].

Влияние сахарозаменителей и интенсивных подсластителей на микробиоту кишечника

Одним из важных вопросов при использовании СБ является опыт применения других сахарозаменителей и подсластителей, а также проблемы, с которыми уже столкнулись ранее производители ПП, – это влияние на микробиоту кишечника. Так, в некоторых экспериментах демонстрируется пагубное влияние сахараина и аспартама на микрофлору [18], есть данные, что цикламат и сахарин обладают бактериостатическим действием, которое связано с ингибированием анаэробной ферментации глюкозы кишечной флорой крыс [19].

В другом исследовании демонстрируется нарушение микробиоты, которое коррелирует с возникновением толерантности к глюкозе при использовании сахараина и аспартама, что может стать риском для появления метаболического синдрома, т.к. использование антибиотиков у экспериментальных животных на фоне применения сахараина устраняло толерантность к глюкозе [20].

Что касается СБ и их влияния на микробиоту, в эксперименте с браззеином в сравнении с норфлоксацином оценивалась противомикробная активность. Исследователи пришли к выводу, что это влияние несущественно, поскольку количество браззеина, которое будет использоваться в продуктах питания, недостаточно для подавления микроорганизмов [17]. Подобные исследования по монеллину не проводились.

Связь между употреблением подсластителей и риском сердечно-сосудистых заболеваний

Для изучения связи между употреблением напитков с сахарозаменителями, подсластителями и риском сердечно-сосудистых заболеваний было проведено ретроспективное когортное исследование, использовавшее данные общенационального многоцентрового обсервационного исследования Инициативы по охране здоровья женщин (WHI OS) [21].

В статье отсутствуют данные о том, какие напитки употребляли пациенты, включенные в исследование, а также какие сахарозаменители они содержали. Данные о включенных пациентах собирались с 1993 по 1998 г.

В исследование было включено 59614 женщин в постменопаузе (средний возраст 62,8 года) с доступными данными о потреблении диетических напитков и без наличия выявленных заболеваний ССС в анамнезе.

Исследование показало, что женщины, употреблявшие ≥ 2 порций напитков в день, имели более высокий риск сердечно-сосудистых событий (в форме комбинированной конечной точки) по сравнению с теми, кто употреблял 0–3 напитка в месяц (контрольная группа), при этом различие было статистически значимым. Не было обнаружено существенной разницы в риске между другими группами потребления, которые употребляли 5–7 напитков в неделю, 1–4 напитка в неделю и контрольной группой.

Точные патофизиологические механизмы, которые могли бы объяснить связь увеличения веса, развития метаболического синдрома и учащения сердечно-сосудистых событий с потреблением диетических газированных напитков, до сих пор неясны. Одна из гипотез состоит в том, что искусственные подсластители могут усиливать тягу к подслащенным сахаром и высококалорийным напиткам/продуктам.

В исследовании подчеркивается, что, по другим данным, связь между потреблением напитков с сахарозаменителями и повышенным риском ССЗ не прослеживается, однако это может быть связано с потенциально более здоровым образом жизни и более высоким общим качеством диеты у лиц, употребляющих напитки с сахарозаменителями, так как они чаще заинтересованы в ограничении потребления калорий и контроле веса, что снижает риск ССЗ [22, 23].

Также подчеркивается, что исследование затрагивает узкую группу населения (женщины в постменопаузе) и не может распространяться на другие группы лиц. Кроме того, исследование носило наблюдательный характер и включало ретроспективный анализ данных, не собранных специально для целей этой статьи. Из-за ограниченного сбора данных о потреблении диетических напитков после исходной оценки анализ не принимает во внимание изменения в структуре потребления в ходе последующего наблюдения.

В статье делается вывод о том, что для подтверждения или опровержения связи между потреблением двух или более диетических напитков в день и неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, а также для оценки возможной причинно-следственной связи между потреблением диетических напитков и повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, необходима дальнейшая оценка с помощью других клинических исследований, моделей на животных и даже молекулярного и фармакологического анализов.

Исследование Gardener H. R. T. и соавт. показало, что ежедневное употребление диетических напитков (не указано, каких и с какими сахарозаменителями) повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, однако такая зависимость прослеживается только при ежедневном приеме таких напитков [24]. Отмечается, что необходимы дальнейшие исследования, прежде чем можно будет сделать какие-либо выводы относительно потенциальных последствий для здоровья от употребления диетических безалкогольных напитков.

Ряд исследований [25, 26] рассматривает возможное влияние сахарозаменителей и подсластителей на сердечно-сосудистую систему, вероятность риска развития ожирения, метаболического синдрома, сахарного диабета, артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний при употреблении напитков, содержащих сахарозаменители. Однако эти исследования не рассматривают непосредственно сладкие белки. Кроме того, все исследователи отмечают только потенциальный риск и подчеркивают необходимость дальнейших доклинических и клинических исследований в этой области.

Реноме СБ и использование в пищевой промышленности

При внедрении добавок в ПП необходимо помнить об имидже пищевых добавок и, в частности, сахарозаменителей, в прессе не утихают споры о пользе или вреде той или иной пищевой добавки. Всю информацию можно разделить на две категории: обобщенная информация обо всех сахарозаменителях и статьи в популярных изданиях, посвященные отдельной добавке и группе добавок.

В обобщенных статьях имеются противоречивые данные, где описываются как польза, так и вред использования пищевых добавок со сладким вкусом, однако при детальном рассмотрении нет информации в прессе, компрометирующей конкретно СБ. Так, например, близкий к монеллину и браззеину СБ тауматин, внедренный в ПП с 1984 г., не упоминается в негативном ключе. Тауматин эффективно используется как пищевая добавка E957 и входит в состав мороженого, жевательных резинок, напитков и т.д.

В прессе (статья РБК «Чем вредны заменители сахара и есть ли полезные альтернативы», <https://style.rbc.ru/health/5fb6991e9a794743d78d6acf>) упоминается, что использование сахарозаменителей может привести к нарушению со стороны работы сердечно-сосудистой системы, со ссылками на медицинские источники [27]. Однако данное исследование делалось на основе анкетирования людей, употребляющих сладкие напитки без детализации сахарозаменителей, входящих в их состав.

Поскольку самым первым подсластителем был сахарин, необходимо помнить о том, что весь негативный накопленный опыт сахарина проецируется на новые сахарозаменители и подсластители.

Сахарин впервые был получен в 1879 г. Этот синтетический некалорийный подсластитель стал первым в истории сахарозаменителей и подсластителей, его стали активно использовать в ПП в конце позапрошлого и начале прошлого века, пока не выявились негативные последствия применения сахарина. Впервые поставил под сомнение безопасность сахарина инициатор Закона о чистых продуктах питания Харви Уайли в 1906 г. Спустя более 100 лет накопилось множество публикаций о сахарине, и все эти публикации говорят не в пользу сахарозаменителей. Например, были обнаружены мутагенные свойства сахарина [28].

Неприятное послевкусие у некоторых сахарозаменителей и подсластителей является препятствием для включения их в продукты питания. Так, один из самых

популярных сахарозаменителей – экстракт стевии (*Stevia Rebaudiana Bertoni*), содержащий 11 гликозидов, обладает горько-сладким вкусом и специфическим послевкусием, интенсивность горьковатого привкуса увеличивается пропорционально увеличению дозы подсластителя. Основными гликозидами стевии являются стевиозид и ребадуозид А, если использовать их в чистом виде, то проблема горького привкуса устраняется.

В литературе встречается вопрос, будет ли безопасна стимуляция рецепторов сладкого вкуса безуглеводными некалорийными подсластителями. В статье Чижова А. (газета «Аргументы и факты», 2017 г., «Без сахара. Чем опасны подсластители?») предполагается, что таким образом есть риск обмана эндокринной системы, и стимуляция рецепторов сладкого вкуса без поступления углеводов опасна, в том числе в связи с риском нарушения уровня глюкозы в плазме крови. Однако с точки зрения физиологии корреляция между стимуляцией рецепторов сладкого вкуса без поступления углеводов не приводит к стимуляции или угнетению центра голода, т.к. эти подсластители не участвуют в углеводном обмене.

В 2018 г. израильская компания Amai Proteins запустила получение пищевых подсластителей на основе монеллина и тауматина, в 2020 г. данный стартап привлек грант на сумму \$ 1,15 млн от EIT Food. Итальянский стартап iSweetch разработал термостабильную версию монеллина и экспериментирует с рецептурами подсластителей на его основе. Однако пока информация об инвестициях отсутствует, проект находится на ранней стадии исследований и разработок. В прессе упоминается, что единственным барьером для производства и широкого использования безвредных сахарозаменителей является их неконкурентная по сравнению с сахарозой себестоимость (Зюзин А., 2020).

Компании Prodigene и Nectar Worldwide использовали патент на браззеин, принадлежащий Wisconsin Alumni Research Foundation, и синтезировали генетически модифицированную кукурузу, содержащую браззеин, который можно извлекать из кукурузы путем помола. Его также можно внедрить в другие растения для производства подслащенных зерен, например, злаковых (US PAT No. 5,326,58).

Выводы

Серьезной проблемой, мешающей использованию монеллина в пищевой или фармацевтической промышленности, является его нестабильность при высоких температурах. В исследованиях описаны методы получения сладких белков, устойчивых к перепадам температур.

Проведенный анализ показал, что в настоящее время недостаточно данных о безопасности монеллина и браззеина, в связи с чем при внедрении в ПП для оценки их влияния на организм человека требуются дополнительные доклинические и клинические исследования, подтверждающие безопасность, в том числе при длительном употреблении. Необходимо оценить влияние СБ на уровень глюкозы в плазме крови, на микробиоту кишечника, на сердечно-сосудистую систему, на работу печени и почек, на ЦНС и иммунную систему.

Заключение

Преимущества сладких белков:

- не обладают высокой калорийностью;
- не обладают гликемическим индексом, не участвуют в углеводном обмене;
- из-за высокого индекса сладости требуется использовать в малых количествах.

Недостатки сладких белков:

- не обладают достаточной стабильностью, термолабильны, что мешает при производстве продуктов (монеллин);
- сложность получения, дороговизна производства (ресурсозатратное производство);
- имеют послевкусие;
- фармакокинетика монеллина и браззеина изучена недостаточно, предположительно сопоставима с другими белками, поступающими в пищу.

Список литературы / References

1. Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинко-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021; 24 (3): 204–221. Dedov I. I., Shestakova M. V., Vikulova O. K. et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. Diabetes mellitus. 2021; 24 (3): 204–221. [In Russ.]. <https://doi.org/10.14341/DM12759>
2. Xiaoda S., Yuting Y., Li L. et al. Design and development of a high temperature stable sweet protein base on monellin. Process Biochemistry. 2020; 89: 29–36.
3. Kayode R. M. O., Abiodun O. A., Akeem S. A., Oyene H. O. Influence of partial substitution of sugar with serendipity berry (*dioscoreophyllum cumminsii*) extract on the quality attributes and shelf-life of wheat bread. J. Microbiol Biotech Food Sci / Kayode et al. 2019; 9(1): 115–120.
4. Spadaccini R., Crescenzi O., Tancredi T. et al. Solution structure of a sweet protein: NMR study of MNEI, a single chain monellin. Journal of Molecular Biology. 2001; 305: 505–514.
5. Ming D., Hellekant G. Brazzein, a new high-potency thermostable sweet protein from *Pentadiplandra brazzeana* B. FEBS Lett. 1994; 355(1):106–8. DOI: 10.1016/0014-5793(94)01184-2
6. Izawa H., Ota M., Kohmura M., Ariyoshi Y. Synthesis and characterization of the sweet protein brazzein. Biopolymers. 1996; 39 (1): 95–101. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0282(199607)39:1<95: AID-BIP10>3.0.CO;2-B
7. Pfeiffer J. F., Boulton R. B., Noble A. C. Modelling the sweetness response using time-intensity data. Food Quality & Preference. 2000; 11: 129–134.
8. Hellekant G., Danilova V. Brazzein a Small, Sweet Protein: Discovery and Physiological Overview. Chem. Senses. 2005; 30 (suppl 1): i88–i89. DOI: 10.1093/chemse/bjh127
9. Ming D., Markley J. L., Hellekant G. Quantification of Cysteine Sulfhydryl Residues in Peptides and Proteins by ESIMS or MALDIMS. BioTechniques. 1995; 18 (5): 808–10.

10. Jin Z., Danilova V., Assadi-Porter F. M. et al. Critical regions for the sweetness of brazzein. FEBS Lett. 2003. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(03\)00383-1](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(03)00383-1)
11. Assadi-Porter F. M., Aceti D. J., Cheng H., Markley J. L. Efficient production of recombinant brazzein, a small, heat-stable, sweet-tasting protein of plant origin. Arch. Biochem. Biophys. 2000; 376 (2): 252–258. DOI: 10.1006/abbi.2000.1725
12. Kinnamon S. C. Taste receptor signaling: from tongues to lungs. Acta Physiol (Oxf). 2012; 204 (2): 158–68.
13. Cui M., Jiang P., Maillet E. et al. The heterodimeric sweet taste receptor has multiple potential ligand binding sites. Curr Pharm Des. 2006; 12 (35): 4591–600.
14. Lazutkaite G., Solda A., Lossow K. et al. Amino acid sensing in hypothalamic tanycytes via umami taste receptors. Mol. Metab. 2017; 6(11):1480–1492. DOI: 10.1016/j.molmet.2017.08.015
15. Chen A. N. Y., Hellyer S. D., Trinh P. N. H. et al. Identification of monellin as the first naturally-derived proteinaceous allosteric agonist of metabotropic glutamate receptor 5. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2020; 126(6):104–115. DOI: 10.1111/bcpt.13239
16. Cancellere R. Metabolic effects of the sweet protein MNEI as a sweetener in drinking water. A pilot study of a high fat dietary regimen in a rodent model. Nutrients. 2019; 11(11): 2643.
17. Chung J. H., Kong J. N., Choi H. E., Kong K. H. Antioxidant, anti-inflammatory, and anti-allergic activities of the sweet-tasting protein brazzein. Food Chemistry. 2018; 267: 163–169.
18. Suez J., Korem T., Zeevi D. et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. Nature. 2014; 514: 181–186. DOI: 10.1038/nature13793
19. Pfeiffer M., Ziesenitz S. C., Siebert G., Acesulfame K, cyclamate and saccharin inhibit the anaerobic fermentation of glucose by intestinal bacteria. Z. Ernahrungswiss. 1985; 24 (4): 231–5. DOI: 10.1007/BF02023668
20. Suez J., Korem T., Zilberman-Schapira G. et al. Non-caloric artificial sweeteners and the microbiome: findings and challenges. Gut Microbes. 2015; 6: 149–55.
21. Rubenstein L., Robinson J., Seguin R. A. et al. Diet drink consumption and the risk of cardiovascular events: a report from the Women's Health Initiative. J. Gen. Intern. Med. 2015; 30 (4): 462–8. DOI: 10.1007/s11606-014-3098-0
22. de Koning L., Malik V. S., Kellogg M. D. et al. Sweetened Beverage Consumption, Incident Coronary Heart Disease, and Biomarkers of Risk in Men. Circulation. 2012; 125: 1735–1741. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.067017>
23. Duffey K. J., Steffen L. M., Van Horn L. et al. Dietary patterns matter: diet beverages and cardiometabolic risks in the longitudinal Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. Am J. Clin. Nutr. 2012; 95 (4): 909–915. DOI: 10.3945/ajcn.111.026682
24. Gardener H. R. T., Markert M., Wright C. B. et al. Diet soft drink consumption is associated with an increased risk of vascular events in the northern manhattan study. J. Gen. Intern. Med. 2012; 27: 1120–1126. DOI: 10.1007/s11606-011-1968-2
25. Swithers S. E. Artificial sweeteners produce the counterintuitive effect of inducing metabolic derangements. Trends Endocrinol Metab. 2013; 24 (9): 431–41. DOI: 10.1016/j.tem.2013.05.005
26. Schiano C., Grimaldi V., Scognamiglio M. et al. Soft drinks and sweeteners intake: Possible contribution to the development of metabolic syndrome and cardiovascular diseases. Beneficial or detrimental action of alternative sweeteners? Food. Res. Int. 2021; 142: 110220. DOI: 10.1016/j.foodres.2021.110220
27. Chazelas E., Debras C., Srour B. et al. Sugary Drinks, Artificially-Sweetened Beverages, and Cardiovascular Disease in the NutriNet-Santé Cohort. JACC Journals. 2020; 76 (18): 2175–2177.
28. Kramers P. G. N. The mutagenicity of saccharine. Mutation research. Reviews I Genetic Toxicology. 1975; 32 (1): 81–92.
29. Assadi-Porter F. M., Maillet E. L., Radek J. T. et al. Key amino acid residues involved in multi-point binding interactions between brazzein, a sweet protein, and the TIR2-TIR3 human sweet receptor. Journal of molecular biology. 2010; 398 (4): 584–599.

Статья поступила / Received 12.02.24
Получена после рецензирования / Revised 17.02.24
Принята в печать / Accepted 13.03.24

Сведения об авторах

Маев Игорь Вениаминович, акад. РАН, д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета НОИ клинической медицины им. Н. А. Семашко. E-mail: igormaev@rambler.ru. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Заборовский Андрей Владимирович, д.м.н., доцент, зав. кафедрой фармакологии лечебного факультета НОИ клинической медицины им. Н. А. Семашко. E-mail: zaborovsky_av@msmsu.ru. ORCID: 0000-0002-7923-9916

Царегородцев Сергей Вадимович, преп. кафедры фармакологии лечебного факультета НОИ клинической медицины им. Н. А. Семашко. E-mail: sergiotsar@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0254-0516

Юнина Дина Владимировна, преподаватель кафедры фармакологии лечебного факультета НОИ клинической медицины им. Н. А. Семашко. E-mail: yunina@msmsu.ru. ORCID: 0000-0001-8901-9557

Колосов Юрий Антонович, к.м.н., доцент, заместитель директора по учебной работе НОИ фармации им. К. М. Лакина. E-mail: tronk79@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1506-2565

Старовойтова Мария Юрьевна, студентка, лечебный факультет. E-mail: masha.starovoytova2000@yandex.ru. ORCID: 0009-0003-8598-022X

Тарарина Лариса Антоновна, старший преподаватель кафедры фармакологии лечебного факультета НОИ клинической медицины им. Н. А. Семашко. E-mail: 79104906528@yandex.ru ORCID: 0000-0001-8006-698X

ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Царегородцев Сергей Вадимович. E-mail: sergiotsar@yandex.ru

About authors

Maev Igor V., DM Sci (habil.), academician of the Russian Academy of Sciences, head of Dept of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology at Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine named after N. A. Semashko. E-mail: igormaev@rambler.ru. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Zaborovskiy Andrey V., DM Sci (habil.), associate professor, head of Dept of Pharmacology at Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine named after N. A. Semashko. E-mail: azabor@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7923-9916

Tsaregorodtsev Sergei V., lecturer at Dept of Pharmacology at Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine named after N. A. Semashko. E-mail: sergiotsar@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0254-0516

Yunina Dina V., lecturer at Dept of Pharmacology at Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine named after N. A. Semashko. E-mail: yunina@msmsu.ru. ORCID: 0000-0001-8901-9557

Kolosov Yuri A., PhD Med, associate professor, deputy director for Educational Affairs of K. M. Lakin Scientific and Educational Institute of Pharmacy. E-mail: tronk79@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1506-2565

Starovoytova Maria Y., student at Faculty of Medicine. E-mail: masha.starovoytova2000@yandex.ru. ORCID: 0009-0003-8598-022X

Tararina Larisa A., senior lecturer at Dept of Pharmacology at Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine named after N. A. Semashko. E-mail: 79104906528@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0001-8006-698X

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Russian University of Medicine" of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Corresponding author: Tsaregorodtsev Sergei V. E-mail: sergiotsar@yandex.ru

Для цитирования: Маев И. В., Заборовский А. В., Царегородцев С. В., Юнина Д. В., Колосов Ю. А., Старовойтова М. Ю., Тарарина Л. А. Использование подсластителей и сахарозаменителей в пищевой промышленности. Сладкие белки как новая альтернатива. Медицинский алфавит. 2024; (16): 58–64. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-16-58-64>

For citation: Maev I. V., Zaborovskiy A. V., Tsaregorodtsev S. V., Yunina D. V., Kolosov Yu. A., Starovoytova M. Yu., Tararina L. A. The use of sweeteners and sugar substitutes in the food industry. Sweet proteins as a new alternative. Medical alphabet. 2024; (16): 58–64. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-16-58-64>



Влияние физической нагрузки на мозговой натрийуретический пептид при различных состояниях сердечно-сосудистой системы: обзор предметного поля

А. В. Мештель, А. Б. Мирошников, А. В. Смоленский

ФГБОУ ВО «Российский университет спорта “ГЦОЛИФК”», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В данном обзоре предметного поля рассматриваются мозговой натрийуретический пептид и его предшественник – N-концевой про-мозговой натрийуретический пептид – как маркер для оценки эффективности реабилитационных программ, включающих физические нагрузки, при таких заболеваниях, как артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца и др. Кроме того, рассматривается реакция данного пептида на физическую нагрузку у здоровых людей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мозговой натрийуретический пептид, кардиореабилитация, ишемическая болезнь сердца, физическая реабилитация, хроническая сердечная недостаточность.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы декларируют отсутствие каких-либо потенциальных или явных конфликтов интересов.

The effect of physical activity on the brain natriuretic peptide in various conditions of the cardiovascular system: a review of the subject field

A. V. Meshtel, A. B. Miroshnikov, A. V. Smolensky

Russian University of Sports “GTSOLIFK”, Moscow, Russia

SUMMARY

In this review of the subject field, the brain natriuretic peptide and its predecessor, the N-terminal pro-brain natriuretic peptide, are considered as a marker for evaluating the effectiveness of rehabilitation programs, including physical activity, in diseases such as arterial hypertension, chronic heart failure, coronary heart disease and other diseases. In addition, the reaction of this peptide to physical activity in healthy people is considered.

KEYWORDS: brain natriuretic peptide, cardiorehabilitation, coronary heart disease, physical rehabilitation, chronic heart failure.

CONFLICT OF INTERESTS. The authors declare no potential or apparent conflicts of interest.

Введение

По оценкам ВОЗ, около 3/4 смертей от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) можно предотвратить с помощью мер профилактики и контроля факторов риска (ФР), связанных с изменением образа жизни [1]. Сердечные натрийуретические пептиды, включая мозговой натрийуретический пептид (англ. Brain Natriuretic Peptide – BNP) и его предшественника – N-концевого про-мозгового натрийуретического пептида (N-Terminal proBrain Natriuretic Peptide, NTproBNP), играют важную роль в регуляции сердечной функции [2, 3]. BNP обладает сосудорасширяющим и мочегонным действием, приводя к снижению объема циркулирующей крови, артериального давления, центрального венозного давления и сердечного выброса [4].

BNP плазмы и NTproBNP стали полезными биомаркерами для диагностики и прогнозирования различных заболеваний, однако при кардиореабилитации встает вопрос об использовании BNP плазмы и NTproBNP в качестве средства оценки эффективности реабилитационной программы с использованием физических нагрузок.

Цель исследования

Оценить влияние физической нагрузки различного характера на уровни BNP и NTproBNP при различных состояниях сердечно-сосудистой системы (ССС).

Материалы и методы

Настоящее исследование было проведено в соответствии с заявлением о предпочтительных отчетных показателях для обзоров предметного поля PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews) [5].

Поиск литературы осуществлялся в базах данных MEDLINE (PubMed), eLibrary, CyberLeninka, LILACS, Epistemonikos и производился по запросу «(Brain natriuretic peptide) AND (Exercise OR Physical training OR Aerobic training OR Resistance training OR Endurance training) AND (Cardial disease OR (Healthy AND (Adults OR Children))) OR Hypertension OR Chronic Heart Failure OR Coronary heart disease)».

В обзор включались исследования, если они соответствовали следующим критериям:

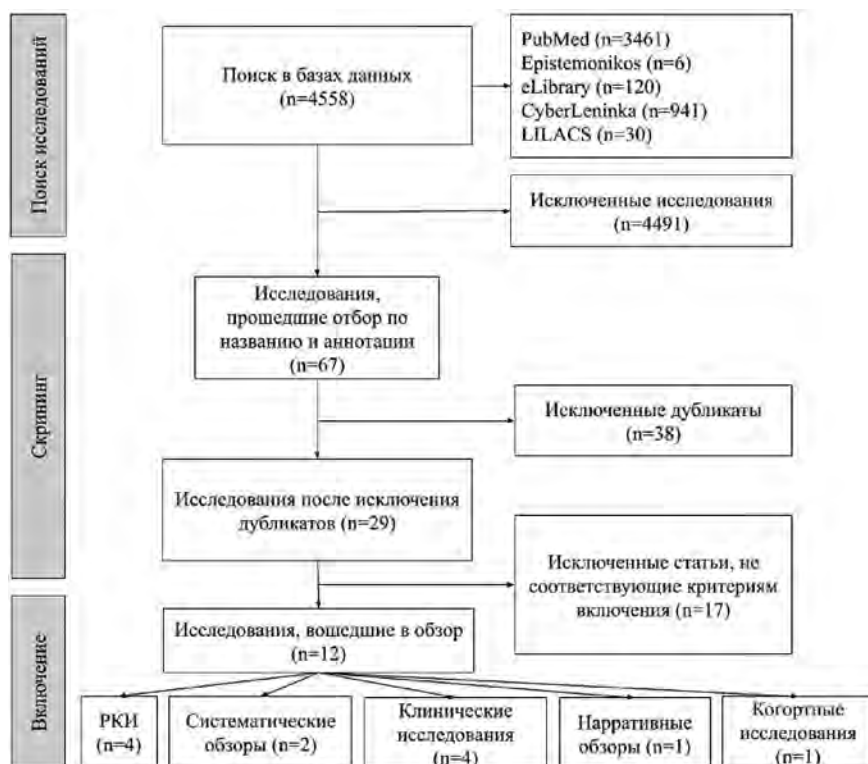


Рисунок 1. Процесс поиска и отбора исследований для обзора предметного поля

- работа опубликована в течение последних 20 лет (с сентября 2003 года по сентябрь 2023 года);
- языки публикации: русский, английский;
- участники: больные любого возраста мужского и женского пола с различными заболеваниями ССС, а также здоровые участники;
- вмешательство: тренировки и физические нагрузки любого характера;
- оцениваемый параметр: изменение BNP и NTproBNP;
- дизайн исследования: любые исследования на людях, систематические обзоры и метаанализы, обзоры исследований на людях.

Данные были сгруппированы по состоянию ССС исследуемых (здоровые участники, участники с ишемической болезнью сердца (ИБС), участники с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ), участники с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и др.).

Результаты

В результате поиска исследований было найдено 4558 публикаций. На рис. 1 представлен процесс поиска и отбора литературы.

В результате отбора полнотекстовых работ были исключены 17 публикаций, и в итоге в настоящий обзор вошли 12 публикаций, среди которых были исследования на здоровых участниках [6–10], больных с ХСН [11–13] и с ИБС [14], пациентах с пороками сердца [15], а также больных с дисфункцией левого желудочка [16] и ЛАГ [17].

В данный обзор вошли рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) [9, 12, 13, 16], систематические обзоры (с метаанализами) [7, 15], клинические исследования [6, 10, 11, 14], когортное исследование [17], научный обзор [8].

Обсуждение

Здоровые участники

Исследования на здоровых участниках, как правило, опираются на аэробный протокол физической нагрузки. Рассматривая аэробную работу в своем обзоре 2016 года, Namasaki H. и соавт. пришли к выводу, что у спортсменов и молодых

здоровых испытуемых концентрация натрийуретических пептидов в состоянии покоя не повышена, но длительные упражнения на выносливость (марафон, ультрамарафон) значительно увеличивают секрецию BNP [8]. Согласно работе Bordbar S. и соавт. [6], высокоинтенсивная работа (20 мин.) приводит к увеличению NTproBNP сразу после нагрузки, но через 8 недель данный маркер был на 39% ниже исходного уровня, что может свидетельствовать об адаптационных изменениях, вызванных тренировками.

С другой стороны, в исследовании Legaz-Arrese A. и соавт. [9] заявляется, что при 60-минутной работе уровень NTproBNP у участников исследования не изменился, что противоречит предыдущим примерам.

При силовой тренировке, по всей видимости, NTproBNP не повышается сразу после нагрузки. Но повышения могут быть заметны через 8 недель после тренировок [6], однако неизвестно, связано ли это с повреждением миокарда. Вероятно, необходимо рассмотреть сопутствующие факторы, которые также могут повлиять на данный параметр.

Этот факт можно объяснить результатами исследования Ciger-Sastre R. и соавт. В своей работе они заключили, что уровень NTproBNP повышается прямо пропорционально длительности нагрузок у детей. Это говорит о том, что при недостаточной плотности тренировки сила растяжения предсердия будет недостаточно мощной, чтобы вызвать выброс кардиомиоцитов [7].

С другой стороны, исследование Mandroukas A. и соавт. [10] показало, что BNP плазмы значительно повышается при физической нагрузке максимальной интенсивности, и именно кратковременная максимальная физическая нагрузка, а не длительная, является основным стимулом для максимального повышения BNP в плазме крови. Следовательно, длительные тренировки вызывают меньший отклик кардиомиоцитов, что может иметь важное значение в дальнейших исследованиях.

Если сопоставить эти результаты с результатами Legaz-Arrese A. и соавт. [9], можно увидеть, что не только

время нагрузки будет влиять на уровень нейрогормонов кардиомиоцитов, но и темп нагрузки, что противоречит выводам Cirer-Sastre R. и соавт., которые заявляли, что интенсивность выполняемой нагрузки не влияет на BNP.

Следовательно, для здоровых людей будет вероятным следующее утверждение: BNP и NTproBNP увеличиваются в плазме при кратковременной высокоинтенсивной нагрузке либо при сверхдлительной низкоинтенсивной нагрузке (рис. 2), однако данное предположение необходимо подтвердить в будущих исследованиях эмпирическим путем.

Даже если уровни натрийуретических пептидов превышают пороговые значения, их увеличение не свидетельствует о повреждении миокарда, как это обнаруживается у пациентов с заболеваниями сердца, такими как ишемия миокарда [14], тем не менее потребуются дальнейшие стандартизированные исследования с меньшей гетерогенностью [8].

Пациенты с ЛАГ

Известно, что NTproBNP в состоянии покоя связан с ЛАГ и может использоваться как маркер заболевания. Kutsch J. и соавт. в своем крупном когортном исследовании предположили, что изменение данного параметра во время аэробной нагрузки может дать более точные данные о протекании заболевания. Но результаты их работы показали, что хоть NTproBNP и повышается в ответ на физическую нагрузку при ЛАГ, ни NTproBNP при максимальной физической нагрузке, ни Δ NTproBNP не коррелировали с сурrogатными маркерами тяжести заболевания лучше, чем NTproBNP в покое. Таким образом, реакция NTproBNP на физическую нагрузку не способствует лучшей оценке тяжести заболевания при ЛАГ и не имеет ряд преимуществ перед классическими маркерами [17].

Пациенты с дисфункцией левого желудочка

Преобладающий патофизиологический процесс, лежащий в основе повышенного циркулирующего уровня BNP и NTproBNP, – это региональное или глобальное нарушение систолической или диастолической функции левого желудочка (ЛЖ), приводящее к повышенному напряжению его стенки. Giallauria F. и соавт. провели РКИ, участниками которого стали больные с дисфункцией ЛЖ в период кардиореабилитации. В данном исследовании авторы пришли к выводу, что NTproBNP – маркер, который помогает отследить эффективность кардиореабилитации: при длительном воздействии физических нагрузок (в исходном РКИ срок реабилитации составлял 3 мес.) значительно снижается уровень NTproBNP, что коррелировало с улучшением состояния больных при эхокардиографическом наблюдении [16].

Пациенты с пороками сердца

Как маркер снижения функции сердца при пороках клапанов NTproBNP имеет большой потенциал, что отметили Badiani S. и соавт. в систематическом обзоре 2021 г. [15]. Проблема пациентов с данным заболеванием заключается в том, что, как правило, порок сердца – это следствие другого заболевания. Так, авторы отмечают, что

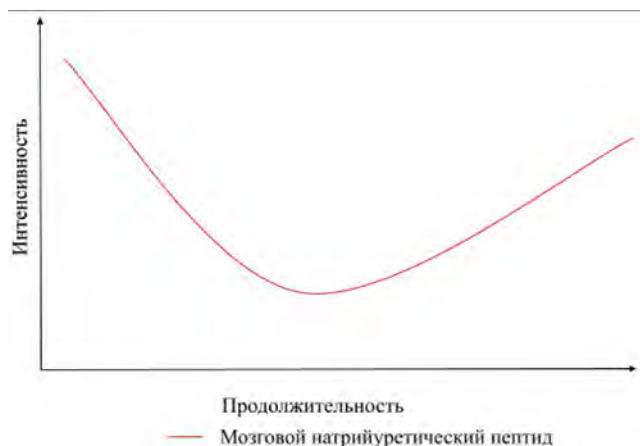


Рисунок 2. Зависимость уровня BNP от интенсивности и продолжительности тренировок

биомаркеры BNP и NTproBNP явно повышаются во время физической нагрузки как при стенозирующих, так и при регургитирующих поражениях клапанов, но обеспечивает ли это дополнительную ценность по сравнению с измерениями в состоянии покоя, менее ясно, особенно при стенозе аорты.

Результаты Badiani S. и соавт. демонстрируют, что повышенный BNP при физической нагрузке независимо связан с более высоким риском сердечных осложнений у пациентов со стенозом аорты и митральной регургитацией [15].

Пациенты с ХСН

BNP и NTproBNP (как маркеры) наиболее широко применяются при ХСН, поэтому научная база по данному заболеванию наиболее обширная. В одном из своих исследований Nilsson B. и соавт. [12] выявили, что у пожилых (70 ± 8 лет) пациентов с ХСН тренировки с высокоинтенсивной интервальной аэробной работой не приводят к изменению уровня NTproBNP, несмотря на значимое улучшение функциональных возможностей участников.

Противоположный результат был получен в исследовании Passino C. и соавт.: участники (возраст 60 ± 1 год) выполняли интенсивные аэробные упражнения в течение 30 мин., после чего уровень BNP/NTproBNP был значительно ниже исходного уровня. Причем рост максимального потребления кислорода (МПК) коррелировал со снижением NTproBNP, что также отражает увеличение функциональных возможностей [13]. В работе Корецкой А. Ю., оценивающей влияние динамической и статико-динамической нагрузки у больных с ХСН [11], были получены схожие результаты: при обоих протоколах нагрузки уровень NTproBNP был снижен, причем в группе с динамической нагрузкой снижение было более заметным. Предполагается, что причиной гетерогенности может быть дополнительный прием лекарственных препаратов, что было описано в работе Nilsson B. и соавт. Существует вероятность того, что медикаментозное лечение могло повлиять на экспрессию нейрогормонов кардиомиоцитов, однако данное предположение необходимо проверить в будущих исследованиях.

Пациенты с ИБС

В нескольких исследованиях проспективно рассматривалось влияние физических упражнений на воспалительную активность у пациентов с ИБС. В РКИ Lara Fernandes J. и соавт. 50-минутная интенсивная физическая нагрузка привела к тому, что уровень BNP снизился через 4 мес. после начала эксперимента, в то время как у контрольной группы изменений не было [14]. Это может означать, что при ИБС уровень BNP во время физической нагрузки будет снижаться, что так же, как и в случае с дисфункцией ЛЖ, может быть маркером для оценки эффективности программы кардиореабилитации.

Выводы

BNP и NTproBNP как биомаркеры имеют высокий потенциал в диагностике заболеваний, а также в мониторинге результативности кардиореабилитации больных ИБС, ХСН, ЛАГ и дисфункцией ЛЖ. Физическая нагрузка, в свою очередь, является важной частью кардиореабилитации при вышеперечисленных заболеваниях. Поэтому установка связей между уровнями BNP и NTproBNP является важным шагом к улучшению реабилитационных программ.

По итогам данного обзора можно выделить 4 основные позиции:

- согласно работе Bordbar S. и соавт. [6], силовая тренировка не вызывает изменения в уровне NTproBNP у здоровых людей;
- у здоровых людей уровень BNP/NTproBNP при тренировке на выносливость изменяется в зависимости от интенсивности либо длительности нагрузки;
- BNP/NTproBNP может быть использован как метод для оценки эффективности реабилитационных программ при таких заболеваниях, как ИБС, ХСН, дисфункция левого желудочка, но не ЛАГ;
- согласно исследованию Корецкой А. Ю. [11], динамическая нагрузка сильнее влияет на уровень NTproBNP, чем статико-динамическая у пациентов с ХСН.

Участие авторов: концепция, дизайн исследования, написание текста – А. В. Мештель; концепция, сбор материала – А. Б. Мирошников; редактирование – А. В. Смоленский

Список литературы / References

1. Simão A. F., Prêcoma D. B., de Andrade J. P., Filho H. C., Saraiva J. F. K., Oliveira G. M. M. I. *diretriz brasileira de prevenção cardiovascular*. Arq. Bras. Cardiol. 2014; 102: 420–431. DOI: 10.5935/abc.20130102
2. Cao Z., Jia Y., Zhu B. BNP and NT-proBNP as Diagnostic Biomarkers for Cardiac Dysfunction in Both Clinical and Forensic Medicine. Int J. Mol. Sci. 2019 Apr 12; 20 (8): 1820. DOI: 10.3390/ijms20081820
3. Schmitt W., Rühls H., Burghaus R., Diedrich C., Duwal S., Eissing T., Garmann D., Meyer M., Ploeger B., Lippert J. NT-proBNP Qualifies as a Surrogate for Clinical End Points in Heart Failure. Clin. Pharmacol. Ther. 2021 Aug; 110 (2): 498–507. DOI: 10.1002/cpt.2222
4. Fan J., Ma J., Xia N., Sun L., Li B., Liu H. Clinical Value of Combined Detection of CK-MB, MYO, cTnI and Plasma NT-proBNP in Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. Clin. Lab. 2017 Mar 1; 63 (3): 427–433. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2016.160533
5. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation / Tricco A. C., Lillie E., Zarin W. [et al]. Ann Intern Med. 2018; 169 (7): 467–473. DOI: 10.7326/M18-0850
6. Bordbar S., Bigi M. A., Aslani A., Rahimi E., Ahmadi N. Effect of endurance and strength exercise on release of brain natriuretic peptide. J. Cardiovasc Dis Res. 2012 Jan; 3 (1): 22–5. DOI: 10.4103/0975-3583.91599
7. Cirer-Sastre R., Legaz-Arrese A., Corbi F., George K., Nie J., Carranza-García L. E., Reverter-Masià J. Cardiac Biomarker Release After Exercise in Healthy Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. Pediatr. Exerc. Sci. 2019 Feb 1; 31 (1): 28–36. DOI: 10.1123/pes.2018-0058
8. Hamasaki H. The Effects of Exercise on Natriuretic Peptides in Individuals without Heart Failure. Sports (Basel). 2016 May 31; 4 (2): 32. DOI: 10.3390/sports4020032
9. Legaz-Arrese A., López-Laval I., George K., Puente-Lanzarote J. J., Mayolas-Pi C., Serrano-Ostáiz E., Revilla-Martí P., Moliner-Urdiales D., Reverter-Masià J. Impact of an endurance training program on exercise-induced cardiac biomarker release. Am. J. Physiol. Heart Circ Physiol. 2015 Apr 15; 308 (8): H913–20. DOI: 10.1152/ajpheart.00914.2014
10. Mandroukas A., Metaxas T. I., Heller J., Vamvakoudis E., Christoulas K., Riganas C. S., Sendelides T., Stefanidis P., Kotoglou K., Karamouzis I., Mandroukas K. The effect of different exercise-testing protocols on atrial natriuretic peptide. Clin Physiol Funct Imaging. 2011 Jan; 31 (1): 5–10. DOI: 10.1111/j.1475-097X.2010.00971.x
11. Koretskaya A. Y. Endurance and combined endurance-resistance training in patients with chronic heart failure and preserved ejection fraction. Kuban scientific medical bulletin. 2009; 4 (109): 98–103.
12. Nilsson B. B., Westheim A., Risberg M. A., Arnesen H., Seljeflot I. No effect of group-based aerobic interval training on N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with chronic heart failure. Scand. Cardiovasc. J. 2010 Aug; 44 (4): 223–9. DOI: 10.3109/14017431.2010.496869
13. Passino C., Severino S., Poletti R., Piepoli M. F., Mammì C., Clerico A., Gabutti A., Nassi G., Emdin M. Aerobic training decreases B-type natriuretic peptide expression and adrenergic activation in patients with heart failure. J. Am. Coll. Cardiol. 2006 May 2; 47 (9): 1835–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.12.050
14. Lara Fernandes J., Serrano C. V., Toledo F., Hunziker M. F., Zamperini A., Teo F. H., Oliveira R. T., Blotta M. H., Rondon M. U., Negrão C. E. Acute and chronic effects of exercise on inflammatory markers and B-type natriuretic peptide in patients with coronary artery disease. Clin. Res Cardiol. 2011 Jan; 100 (1): 77–84. DOI: 10.1007/s00392-010-0215-x
15. Badiani S., van Zalen J., Althunayyan A., Al-Borikan S., Treibel T., Marshall A., Patel N., Bhattacharyya S., Lloyd G. Natriuretic peptide release during exercise in patients with valvular heart disease: A systematic review. Int J. Clin. Pract. 2021 Oct; 75 (10): e14137. DOI: 10.1111/ijcp.14137
16. Giallauria F., de Lorenzo A., Pilerci F., Manakas A., Lucci R., Psaroudaki M., D'Agostino M., Del Forno D., Vigorito C. Reduction of N-terminal-pro-brain (B-type) natriuretic peptide levels with exercise-based cardiac rehabilitation in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Eur. J. Cardiovasc Prev Rehabil. 2006 Aug; 13 (4): 625–32. DOI: 10.1097/01.hjr.0000209810.59831.f4
17. Kutsch J., Faul C., von Scheidt W., Schwaiblmair M., Berghaus T. M. The association of the N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide response to exercise with disease severity in therapy-naïve pulmonary arterial hypertension: a cohort study. Respir Res. 2018 Jan 15; 19 (1): 8. DOI: 10.1186/s12931-017-0712-9

Статья поступила / Received 13.06.24
Получена после рецензирования / Revised 20.06.24
Принята в печать / Accepted 27.06.24

Сведения об авторах

Мештель Александр Виталиевич, аспирант кафедры спортивной медицины, ассистент кафедры анатомии и биологической антропологии. E-mail: meshtel.author@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4982-5615

Мирошников Александр Борисович, д.б.н., доцент, декан факультета адаптивной физической культуры, рекреации и туризма, проф. кафедры спортивной медицины. E-mail: benedikt116@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4030-0302

Смоленский Андрей Вадимович, академик РАН, д.м.н., проф., зав. кафедрой спортивной медицины. E-mail: chair.sportmed@gtsoilfk.ru. ORCID: 0000-0001-5663-9936

ФГБОУ ВО «Российский университет спорта "ГЦОЛИФК"», Москва, Россия

Автор для переписки: Мештель Александр Виталиевич.
E-mail: meshtel.author@yandex.ru

About authors

Meshtel Alexander V., postgraduate student of Dept of Sports Medicine, assistant at Dept of Anatomy and Biological Anthropology. E-mail: meshtel.author@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4982-5615

Miroshnikov Alexander B., Dr Bio Sci, associate professor, dean of the Faculty of Adaptive Physical Culture, Recreation and Tourism, professor at Dept of Sports Medicine. E-mail: benedikt116@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4030-0302

Smolensky Andrey V., academician of the Russian Academy of Natural Sciences, DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Sports Medicine. E-mail: chair.sportmed@gtsoilfk.ru. ORCID: 0000-0001-5663-9936

Russian University of Sports "GTSOILFK", Moscow, Russia

Corresponding author: Meshtel Alexander V. E-mail: meshtel.author@yandex.ru

Для цитирования: Мештель А. В., Мирошников А. Б., Смоленский А. В. Влияние физической нагрузки на мозговой натрийуретический пептид при различных состояниях сердечно-сосудистой системы: обзор предметного поля. Медицинский алфавит. 2024; (16): 65–68. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-16-65-68>

For citation: Meshtel A. V., Miroshnikov A. B., Smolensky A. V. The effect of physical activity on the brain natriuretic peptide in various conditions of the cardiovascular system: a review of the subject field. Medical alphabet. 2024; (16): 65–68. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-16-65-68>



Влияние различных дозировок кофеина на скоростно-силовые параметры борцов вольного стиля: пилотное исследование

П. Д. Рыбакова^{1,2}, А. Г. Антонов^{1,2}, А. Б. Мирошников²

¹ ГКУ города Москвы «Центр спортивных инновационных технологий и подготовки сборных команд» Департамента спорта города Москвы, Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Российский университет спорта "ГЦОЛИФК"», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Постоянно растущая конкуренция в единоборствах требует внедрения оптимальных факторов нутритивно-метаболической поддержки. Среди популярных биологически активных добавок кофеин является одним из наиболее потребляемых веществ в мире спорта и признан эргогенным агентом.

Цель. Оценка влияния различных дозировок биологически активной добавки кофеина на скоростно-силовые параметры работоспособности у борцов вольного стиля.

Методы. В перекрестное исследование вошло 5 высококвалифицированных спортсменов, занимающихся вольной борьбой. Были определены генетические вариации фермента CYP1A2. Двойным слепым методом участники принимали за 60 мин. до тестирования: плацебо; кофеин: 6 мг/кг массы тела, 3 мг/кг массы тела и 1,5 мг/кг массы тела. Участники выполняли 30-секундный Вингейтский анаэробный тест на ручном эргометре. Регистрировались показатели кислородного запаса и кислородного долга с помощью газоанализатора, фиксировался уровень лактата крови через 3, 5 и 7 мин. после окончания теста.

Результаты. Прием кофеина по протоколу 1,5 мг/кг массы тела не показал различий в сравнении с плацебо. Прием кофеина по протоколу 3 мг/кг массы тела снизил показатели потребления кислорода, в то время как остальные параметры не были изменены. Прием кофеина по протоколу 6 мг/кг массы тела не привел к изменению времени достижения максимальной мощности, параметров потребления кислорода, однако снизились параметры мощности. Лактат крови при приеме плацебо был увеличен на 7-й мин. работы в сравнении с 3-й мин. Прием кофеина в дозировке 1,5 мг/кг массы тела привел к значительному увеличению лактата в сравнении с 3-й мин., однако изменения не были статистически значимыми. Дозировка кофеина 3 мг/кг массы тела привела к увеличению лактата в сравнении с 3-й и 5-й мин. Прием кофеина в дозировке 6 мг/кг массы тела показал снижение до его исходного уровня на 7-й мин.

Выводы. Борцы не улучшали скоростно-силовые показатели работоспособности и восстановления после приема кофеина в 30-секундном Вингейтском анаэробном тесте на ручном эргометре.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кофеин, эргогенная помощь, работоспособность, вольная борьба, тест Вингейт, скоростно-силовые параметры.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы декларируют отсутствие каких-либо потенциальных или явных конфликтов интересов.

Effect of different doses of caffeine on speed and strength parameters of freestyle wrestlers: a pilot study

P. D. Rybakova^{1,2}, A. G. Antonov^{1,2}, A. B. Miroshnikov²

¹ Center for Sports Innovative Technologies and training of National Teams, Moscow, Russia

² Russian University of Sports "GTSOLIFK", Moscow, Russia

SUMMARY

The ever-increasing competition in combat sports requires the introduction of optimal nutritional and metabolic support factors. Among popular supplements, caffeine is one of the most consumed substances in the world of sport and is recognised as an ergogenic agent.

Objective. To evaluate the effect of different doses of biologically active caffeine supplement on speed and strength performance parameters in freestyle wrestlers.

Methods. A cross-sectional study included 5 highly qualified athletes involved in freestyle wrestling. Genetic variations of the CYP1A2 enzyme were determined. In a double-blind method, participants took 60 minutes before testing: placebo; caffeine: 6 mg/kg body weight, 3 mg/kg body weight, and 1.5 mg/kg body weight. Participants performed a 30-second Wingate anaerobic test on a manual ergometer. Oxygen demand and oxygen debt were recorded using a gas analyzer, and blood lactate levels were recorded at 3, 5 and 7 minutes after the end of the test.

Results. Caffeine ingestion according to the protocol of 1.5 mg/kg body weight showed no differences compared to placebo. Caffeine administration under the protocol 3 mg/kg body weight decreased oxygen consumption values, while the other parameters were not changed. Caffeine administration under the protocol of 6 mg/kg body weight did not change the time to reach maximal power, oxygen consumption parameters, but power parameters were decreased. Blood lactate was increased at the 7th minute of running compared to the 3rd minute when taking placebo. Caffeine administration at a dosage of 1.5 mg/kg body weight resulted in a significant increase in lactate compared to the 3rd minute, but the changes were not statistically significant. A caffeine dosage of 3 mg/kg body weight resulted in an increase in lactate compared to the 3rd and 5th minute. Caffeine administration at a dosage of 6 mg/kg body weight showed a decrease to its baseline level at the 7th minute.

Conclusions. Wrestlers did not improve speed and strength performance and recovery after caffeine ingestion in the 30-second Wingate anaerobic manual ergometer test.

KEYWORDS: caffeine, ergogenic assistance, performance, freestyle wrestling, Wingate test, speed, and strength parameters.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no potential or apparent conflicts of interest.

Актуальность

Единоборства, включающие карате, тхэквондо, бокс, кик-боксинг, дзюдо, борьбу, джиу-джитсу и прочие, характеризуются периодами высокой интенсивности действий, чередующихся с периодами низкой интенсивности [1], и требуют значитель-

ного вклада аэробного и анаэробного метаболизма [2]. Вольная борьба характеризуется существенным объемом нагрузки, осуществляемой в вариативных ситуациях, что предъявляет высокие требования к скорости двигательных реакций и силе,

и соответственно, к способности борца мгновенно принимать решения и выполнять эффективные технико-тактические действия с максимальной скоростью [3]. Поэтому постоянно растущая конкуренция в спортивной борьбе требует разработки не только новых эффективных средств и методов спортивной подготовки, но и внедрения оптимальных факторов нутритивно-метаболической поддержки.

Среди доступных биологически активных добавок (БАД) кофеин (1,3,7-триметилксантин) является одним из наиболее потребляемых веществ в мире спорта [4]. Фактически после исключения кофеина из запрещенного списка Всемирного антидопингового агентства концентрация кофеина в моче значительно увеличилась с 2004 по 2015 г.: 76% спортсменов, участвующих в соревнованиях, потребляли кофеин для улучшения результатов [5]. В нескольких систематических обзорах было показано положительное влияние кофеина на работоспособность среди представителей единоборств: кофеин увеличивал изометрическую силу и положительно влиял на аэробный и анаэробный метаболизм [6] и был единственным БАД, способным увеличить работоспособность единоборцев [7].

Цитохром P450 1A2 (CYP1A2) является важным ферментом, который биоактивирует ряд проканцерогенов, включая полициклические ароматические углеводороды, гетероциклические ароматические амины/амиды, микотоксины и некоторые природные соединения. Кроме того, этот фермент метаболизирует большое количество важных эндогенных соединений, включая ретинол, мелатонин, стероиды и т.д. [8]. У людей фермент CYP1A2 представляет важный клинический интерес из-за большого количества лекарственных взаимодействий, связанных с его индукцией и ингибированием. Так, например, генетические вариации CYP1A2 оказывают существенное влияние на метаболизм кофеина [9].

На сегодняшний день имеется обширное количество исследований, изучающих влияние кофеина на показатели физической работоспособности в единоборствах, в том числе в спортивной борьбе. Однако имеется ограниченное количество данных, оценивающих влияние кофеина в зависимости от дозировок на работоспособность у борцов вольного стиля.

Цель исследования – оценка влияния различных дозировок БАД кофеина на скоростно-силовые параметры работоспособности у борцов вольного стиля.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе «Центр спортивных инновационных технологий и подготовки сборных команд» Департамента спорта города Москвы совместно с кафедрой спортивной медицины Российского университета спорта «ГЦОЛИФК». Все участники исследования дали добровольное информированное согласие на участие в соответствии

Таблица 1
Результаты антропометрических измерений участников

Показатель	ИМТ, кг/м ²	ДТ, м	МТ, кг	СММ, %	ЖМТ, %
Среднее±ст. откл.	22,3±1,4	1,9±0,4	78,9±8,3	39,9±2,7	18,3±1,7

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, ДТ – длина тела, МТ – масса тела, СММ – скелетно-мышечная масса, ЖМТ – жировая масса тела, ОЖ – общая жидкость, ММК – минеральная масса костей.

с этическими стандартами научных исследований в спорте и физической активности 2020 г. [10].

Дизайн и характеристика участников. В начале исследования участники были проинформированы о протоколе исследования, графике и характере тестов, которые необходимо было выполнить, прежде чем подписать форму информированного согласия.

В исследовании приняли участие 7 мужчин, занимающихся вольной борьбой не менее 6 лет, состоящих в составе команды сборной Москвы по вольной борьбе. Основным критерием включения участников в исследование являлся полиморфизм цитохрома CYP1A2. Чтобы участник был включен в исследование, он должен был соответствовать генотипу «АС» («нормальный метаболизатор (normal metabolizers)» [11]), поскольку генетические вариации CYP1A2 определяют скорость метаболизма кофеина [12]. После исключения из первичной выборки генотипов «АА» и «СС» в исследование вошло 5 спортсменов.

Анализ состава тела проводился по стандартной методике с помощью биоэлектрического импедансного анализатора «Медасс АВС-02» (Медасс, Россия), участников взвешивали на медицинских электронных весах «Seca769» (Seca, Германия), длина тела измерялась с помощью медицинского ростомера «Seca222» (Seca, Германия).

Антропометрические характеристики участников представлены в *таблице 1*. Средний возраст участников составил 21,4±2,4 года.

Участникам было предложено поддерживать свой обычный образ жизни в отношении питания, физических упражнений и режима сна во время исследования. За день до каждого экспериментального испытания участники воздерживались от напряженных физических упражнений и придерживались аналогичной диеты и режима приема жидкости. Кроме того, участникам было поручено отказаться от всех пищевых источников кофеина (кофе, шоколад, кола и т.д.) за сутки до каждого тестирования. Диета, прием жидкости и режим сна были записаны с использованием анкет самоотчета перед первым испытанием и воспроизведены в последующих испытаниях.

Исследование соответствовало перекрестному двойному слепому плацебо-контролируемому дизайну. Все участники провели последовательно 4 экспериментальных тестирования, с перерывом в 1 день между каждым тестированием. До начала экспериментальных тестирований участники посетили лабораторию для определения генетических вариаций CYP1A2, оценки состава тела и ознакомления с экспериментальным тестированием. Двойным слепым методом участники принимали за 60 мин. до тестирования, запивая стаканом воды: плацебо, высокую дозу кофеина (6 мг/кг массы тела), умеренную дозу кофеина (3 мг/кг массы тела), низкую дозу кофеина (1,5 мг/кг массы тела) [13]. Авторы упаковали и приготовили капсулы, содержащие безводный кофеин (BeFirst, Россия) или плацебо (мальтодекстрин). Используемые капсулы были непрозрачными белыми, количество предоставляемых спортсмену капсул всегда было одинаковым (3 шт.) независимо от протокола приема кофеина.

Участники выполняли 30-секундный Вингейтский анаэробный тест (ВАНТ₃₀) на ручном эргометре Angio Electrical Adjustable (Lode, Нидерланды) по стандартной методике.

Регистрировались показатели кислородного запроса и кислородного долга с помощью газоанализатора Metalyzer 3B (Cortex, Германия), также фиксировался уровень лактата крови через 3, 5 и 7 мин. после окончания теста $ВАНТ_{30}$.

Генетическое исследование.

За несколько дней до нагрузочного тестирования из локтевой вены брали образец венозной крови (5 мл), помещали в пробирку с этилендиаминтетрауксусной кислотой и охлаждали (4 °C). Образцы крови собирали утром после ночного голодания и центрифугировали для разделения плазмы и лейкоцитов для выделения ДНК, для генотипирования по полиморфизму rs762551 в CYP1A2 с помощью стандартных процедур.

Статистический анализ. Статистический анализ был проведен при помощи пакета программ STATISTICA 10 (StatSoft, США). Критерий Уилкоксона был использован для сравнения различных протоколов приема добавок кофеина с плацебо, а также для оценки динамики изменения лактата.

Результаты

В *таблицах 2 и 3* продемонстрированы результаты в параметрах $ВАНТ_{30}$ на ручном эргометре, параметры потребления кислорода, а также динамика изменения лактата при трех различных протоколах дозировки БАД кофеина и плацебо.

Согласно результатам, описанным в *таблице 2*, при приеме кофеина по протоколу дозировки 1,5 мг/кг массы тела не было обнаружено различий в сравнении с плацебо ни в одном из исследуемых параметров. Прием кофеина в дозировке 3 мг/кг массы тела снизил кислородный запрос на 289 [144; 391] Дж/кг ($p=0,043$) и кислородный долг на 337 [181; 364] Дж/кг ($p=0,043$), в то время как остальные параметры не были изменены статистически значимо. Прием кофеина в дозировке 6 мг/кг массы тела не привел к изменению времени достижения максимальной мощности, с; кислородного запроса и кислородного долга, Дж/кг ($p>0,05$). Однако уровень максимальной мощности снизился на 0,29 [0,13; 0,30] Вт/кг, средняя мощность была снижена на 0,29 [0,25; 0,30] Вт/кг и минимальная мощность снизилась на 0,23 [0,18; 0,32] Вт/кг ($p=0,043$).

Таблица 2
Влияние различных протоколов приема кофеина и плацебо на параметры $ВАНТ_{30}$ и показатели кислородного запроса и долга

Параметры	Протокол приема			
	ПЛА	1,5 мг/кг	3 мг/кг	6 мг/кг
Время достижения максимальной мощности, с	11,35 [11,14; 11,54]	10,57 [9,97; 11,00]	10,36 [9,16; 10,77]	10,17 [9,15; 11,75]
Максимальная мощность, Вт/кг	7,17 [7,02; 7,31]	7,06 [6,93; 7,37]	7,00 [6,67; 7,07]	7,01 [6,89; 7,07]*
Средняя мощность, Вт/кг	6,29 [6,15; 6,46]	6,22 [5,95; 6,25]	5,89 [5,82; 6,31]	6,17 [5,72; 6,21]*
Минимальная мощность, Вт/кг	5,65 [5,27; 5,73]	5,26 [5,05; 5,62]	5,19 [4,36; 5,56]	5,49 [4,45; 5,53]*
Кислородный запрос, Дж/кг	1732 [1712; 1882]	1699 [1660; 1755]	1424 [1328; 1738]*	1690 [1598; 1924]
Кислородный долг, Дж/кг	1599 [1531; 1740]	1550 [1496; 1664]	1262 [1167; 1559]*	1558 [1434; 1705]

Примечание. ПЛА – плацебо, * – статистически значимые различия с плацебо при $p<0,05$.

Таблица 3
Динамика изменения лактата во время приема добавок кофеина и плацебо

Протокол приема кофеина	Время работы		
	3 мин.	5 мин.	7 мин.
ПЛА	12,77 [12,63; 13,03]	14,16 [13,63; 14,33]	14,32 [13,76; 17,02]*
1,5 мг/кг	12,71 [11,05; 14,17]	14,80 [11,47; 14,82]	15,01 [14,38; 15,41]
3 мг/кг	10,57 [9,89; 12,60]	11,85 [11,84; 13,05]	12,18 [11,85; 13,20]*#
6 мг/кг	12,85 [11,43; 13,52]	13,75 [13,03; 14,48]	12,99 [12,11; 16,80]

Примечание. ПЛА – плацебо, * – статистически значимые различия с предыдущим замером при $p<0,05$, # – статистически значимые различия с первым замером при $p<0,05$.

Согласно результатам, представленным в *таблице 3*, уровень лактата крови при приеме плацебо был увеличен на 7-й мин. работы (+1,29 [1,28; 1,35] ммоль/литр в сравнении с 3-й мин.). Прием кофеина в дозировке 1,5 мг/кг массы тела привел к значительному увеличению лактата (+0,84 [0,43; 2,70] ммоль/л в сравнении с 3-й мин.), однако изменения не были статистически значимыми. Дозировка кофеина 3 мг/кг массы тела привела также к увеличению уровня лактата (+1,77

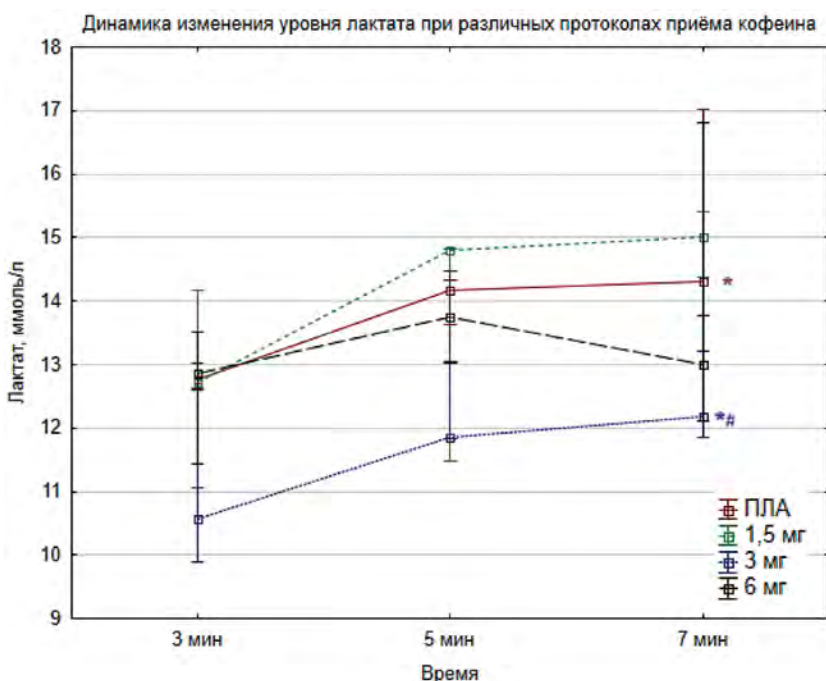


Рисунок. Динамика изменения лактата при различных протоколах приема кофеина
Примечание. ПЛА – плацебо, * – статистически значимые различия с предыдущим замером при $p<0,05$, # – статистически значимые различия с первым замером при $p<0,05$

[0,91; 1,96] ммоль/л в сравнении с 3-й мин. и +0,33 [0,15; 0,37] ммоль/л в сравнении с 5-й мин.). Прием кофеина в дозировке 6 мг/кг массы тела показал незначительное увеличение на 5-й мин., и затем снижение до исходного уровня на 7-й мин., что характеризует данный протокол приема кофеина как наиболее эффективный в снижении уровня лактата.

Заключение

БАД, содержащие кофеин, популярны как в аэробных видах спорта [14], так и в единоборствах [15]. При этом, как было показано в исследованиях, различные полиморфизмы генов, отвечающие за метаболизм кофеина, могут изменять гормональный ответ на физическую нагрузку [16] и работоспособность в целом [17]. Научная периодика демонстрирует, что вариации генотипа CYP1A2 модулируют эргогенные эффекты кофеина, но некоторые физиологические эффекты могут возникать для разных генотипов [18]. Согласно метаанализу, Marinho и соавт. [19] кофеин увеличивает время до отказа и пиковую минутную вентиляцию при стандартном ступенчатом тесте до отказа. При этом метаанализ Wang и соавт. показывает, что участники с генотипом CYP1A2 с аллелем А улучшили свои результаты в езде на велосипеде на время после приема кофеина [20]. Однако по сравнению с плацебо прием добавок с кофеином не смог повысить работоспособность в ВАНТ₃₀ независимо от генотипа CYP1A2.

Наше исследование показывает, что спортсмены с генотипом АС («нормальный метаболизатор») не улучшают скоростно-силовые показатели работоспособности и восстановления после приема кофеина в ВАНТ₃₀. Данные результаты подтверждают выводы Guest и соавт., что аэробная работоспособность, по-видимому, представляет собой форму упражнений с наиболее устойчивыми умеренными и значительными преимуществами от употребления кофеина [21]. В будущих исследованиях необходимо определить влияние кофеина на скоростно-силовые показатели работоспособности и восстановления у борцов вольного стиля, а также исследовать связь генотипов ADORA2A и CYP1A2 с работоспособностью борцов. Требуются дополнительные рандомизированные контролируемые исследования в данной области.

Участие авторов: концепция, дизайн исследования и написание текста – П.Д. Рыбакова; сбор материала – П.Д. Рыбакова, А.Г. Антонов; редактирование – А.Б. Мирошников.

Список литературы / References

1. Vasconcelos BB, Protzen GV, Galliano LM, Kirk C, Del Vecchio FB. Effects of High-Intensity Interval Training in Combat Sports: A Systematic Review with Meta-Analysis. *J. Strength Cond. Res.* 2020; 34: 888–900. DOI: 10.1519/JSC.0000000000003255
2. Bridge CA, Ferreira da Silva Santos J, Chaabène H, Pieter W, Franchini E. Physical and physiological profiles of taekwondo athletes. *Sports Med.* 2014; 44: 713–733. DOI: 10.1007/s40279-014-0159-9
3. Lebrun MA, Stout JR, Fukuda DH. Physiological Perturbations in Combat Sports: Weight Cycling and Metabolic Function – A Narrative Review. *Metabolites.* 2024; 14 (2): 83. <https://doi.org/10.3390/metabo14020083>
4. Del Coso J, Munoz G, Munoz-Guerra J. Prevalence of caffeine use in elite athletes following its removal from the World Anti-Doping Agency list of banned substances. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2011; 36: 555–561. DOI: 10.1139/h11-052
5. Guest NS, VanDusseldorp TA, Nelson MT, Grgic J, Schoenfeld BJ, Jenkins NDM, Arent SM, Antonio J, Stout JR, Trexler ET. International society of sports nutrition position stand: Caffeine and exercise performance. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2021; 18: 1. DOI: 10.1186/s12970-020-00383-4
6. Delleli S, Ouerghi I, Messaoudi H, Trabelsi K, Ammar A, Glenn JM, Chfourou H. Acute Effects of Caffeine Supplementation on Physical Performance, Physiological Responses, Perceived Exertion, and Technical-Tactical Skills in Combat Sports: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2022; 14 (14): 2996. DOI: 10.3390/nu14142996
7. Vicente-Salazar N, Fuster-Muñoz E, Martínez-Rodríguez A. Nutritional Ergogenic Aids in Combat Sports: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2022; 14 (13): 2588. DOI: 10.3390/nu14132588
8. Wang B, Zhou SF. Synthetic and natural compounds that interact with human cytochrome P450 1A2 and implications in drug development. *Curr. Med. Chem.* 2009; 16 (31): 4066–4218
9. Yang A, Palmer AA, de Wit H. Genetics of caffeine consumption and responses to caffeine // *Psychopharmacology (Berl)*. 2010; 211 (3): 245–57. DOI: 10.1007/s00213-010-1900-1
10. Harriss DJ, MacSween A, Atkinson G. Ethical Standards in Sport and Exercise Science Research: 2020 Update. *Int J. Sports Med.* 2019; 40 (13): 813–817. DOI: 10.1055/a-1015-3123
11. Nehlig A. Inter individual differences in caffeine metabolism and factors driving caffeine consumption. *Pharmacol Rev.* 2018; 70: 384–411. DOI: 10.1124/pr.117.014407
12. Sachse C, Brockmüller J, Bauer S, Roots I. Functional significance of a C→A polymorphism in intron 1 of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested with caffeine // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1999; 47 (4): 445–9. DOI: 10.1046/j.1365-2125.1999.00898.x
13. Grgic J, Grgic I, Pickering C, Schoenfeld BJ, Bishop DJ, Pedisic Z. Wake up and smell the coffee: caffeine supplementation and exercise performance—an umbrella review of 21 published meta-analyses. *Br. J. Sports Med.* 2020; 54 (11): 681–688. DOI: 10.1136/bjsports-2018-100278
14. Valiño-Marques A, Lamas A, Miranda JM, Cepeda A, Regal P. Nutritional Ergogenic Aids in Cycling: A Systematic Review. *Nutrients.* 2024; 16 (11): 1768. DOI: 10.3390/nu16111768
15. Zhang Y, Diao P, Wang J, Li S, Fan Q, Han Y, Liang Y, Wang Z, Del Coso J. The Effect of Post-Activation Potentiation Enhancement Alone or in Combination with Caffeine on Anaerobic Performance in Boxers: A Double-Blind, Randomized Crossover Study. *Nutrients.* 2024; 16 (2): 235. DOI: 10.3390/nu16020235
16. Rahimi MR, Semenova EA, John G, Fallah F, Larin AK, Generozov EV, Ahmetov II. Effect of ADORA2A Gene Polymorphism and Acute Caffeine Supplementation on Hormonal Response to Resistance Exercise: A Double-Blind, Crossover, Placebo-Controlled Study. *Nutrients.* 2024; 16 (12): 1803. DOI: 10.3390/nu16121803
17. Grgic J, Pickering C, Del Coso J, Schoenfeld BJ, Mikulic P. CYP1A2 genotype and acute ergogenic effects of caffeine intake on exercise performance: a systematic review. *Eur. J. Nutr.* 2021; 60 (3): 1181–1195. DOI: 10.1007/s00394-020-02427-6
18. Kocatürk RR, Karagözlü, Yanik E, Özcan ÖÖ, Ergülzel T, Karahan M, Tarhan N. The effects of CYP1A2 and ADORA2A genotypes association with acute caffeine intake on physiological effects and performance: A systematic review. *Baltic Journal of Health and Physical Activity.* 2022; 14 (3): 8. DOI: 10.29359/BJHPA.14.3.08
19. Marinho AH, Lopes-Silva JP, Cristino-Souza G, Sousa FAB, Ataíde-Silva T, Lima-Silva AE, Araújo GG, Silva-Cavalcante MD. Effects of caffeine ingestion on cardiopulmonary responses during a maximal graded exercise test: a systematic review with meta-analysis and meta-regression. *Crit. Rev. Food. Sci. Nutr.* 2024; 64 (1): 127–139. DOI: 10.1080/10408398.2022.2104807
20. Wang J, Dewi L, Peng Y, Hou CW, Song Y, Condello G. Does ergogenic effect of caffeine supplementation depend on CYP1A2 genotypes? A systematic review with meta-analysis. *J. Sport Health Sci.* 2024; 13 (4): 499–508. Doi: 10.1016/j.jshs.2023.12.005
21. Guest NS, VanDusseldorp TA, Nelson MT, Grgic J, Schoenfeld BJ, Jenkins NDM, Arent SM, Antonio J, Stout JR, Trexler ET, Smith-Ryan AE, Goldstein ER, Kalman DS, Campbell BL. International society of sports nutrition position stand: caffeine and exercise performance. *J. Int Soc Sports Nutr.* 2021; 18 (1): 1. DOI: 10.1186/s12970-020-00383-4

Статья поступила / Received 14.06.24

Получена после рецензирования / Revised 20.06.24

Принята в печать / Accepted 28.06.24

Сведения об авторах

Рыбакова Полина Денисовна, аналитик отдела спортивной нутрициологии¹, аспирант кафедры спортивной медицины². E-mail: rybakova.poly@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-1165-6518

Антонов Алексей Геннадьевич, аналитик отдела спортивной нутрициологии¹, аспирант кафедры спортивной медицины². E-mail: alexantonovk@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3409-4485

Мирошников Александр Борисович, д.б.н., доцент, проф. кафедры спортивной медицины, декан факультета адаптивной физической культуры, рекреации и туризма². E-mail: benedikt116@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4030-0302

¹ ГКУ города Москвы «Центр спортивных инновационных технологий и подготовки сборных команд» Департамента спорта города Москвы, Москва, Россия
² ФГБОУ ВО «Российский университет спорта «ГЦОЛИФК»», Москва, Россия

Автор для переписки: Рыбакова Полина Денисовна.
E-mail: rybakova.poly@yandex.ru

About authors

Rybakova Polina D., analyst at Dept of Sports Nutritionology¹, postgraduate student of Dept of Sports Medicine². E-mail: rybakova.poly@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-1165-6518

Antonov Alexey G., analyst at Dept of Sports Nutritionology¹, postgraduate student of Dept of Sports Medicine². E-mail: alexantonovk@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3409-4485

Miroshnikov Alexander B., Dr Bio Sci, associate professor, professor of Dept of Sports Medicine, dean of the Faculty of Adaptive Physical Culture, Recreation and Tourism². E-mail: benedikt116@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4030-0302

¹ Center for Sports Innovative Technologies and training of National Teams, Moscow, Russia
² Russian University of Sports "GTSOLIFK", Moscow, Russia

Corresponding author: Rybakova Polina D. E-mail: rybakova.poly@yandex.ru

Для цитирования: Рыбакова П.Д., Антонов А.Г., Мирошников А.Б. Влияние различных дозировок кофеина на скоростно-силовые параметры борцов вольного стиля: пилотное исследование. *Медицинский алфавит*. 2024; 16(1): 69–72. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-16-69-72>

For citation: Rybakova P.D., Antonov A.G., Miroshnikov A.B. Effect of different doses of caffeine on speed and strength parameters of freestyle wrestlers: a pilot study. *Medical alphabet*. 2024; 16(1): 69–72. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-16-69-72>



Особенности оценки водных секторов и статуса гидратации организма с помощью биоимпедансных анализаторов состава тела

К. В. Выборная

ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Абсолютное количество общей, внеклеточной и внутриклеточной воды организма напрямую зависит от габаритных размеров и компонентного состава тела, поэтому для оценки статуса гидратации организма используют относительные показатели водных секторов организма (в процентах от массы тела) и коэффициенты распределения воды в организме: ВнекВ/ОВО и ВнекВ/ВнукВ.

Цель. Определить, в чем состоит разница оценки распределения воды и статуса гидратации организма с помощью биоимпедансных анализаторов различных модификаций и фирм-производителей.

Результаты и обсуждение. При использовании для оценки статуса гидратации и оценки распределения воды в организме биоимпедансных анализаторов следует иметь в виду, что они имеют отличные друг от друга нормативные значения индексов ВнекВ/ОВО и ВнекВ/ВнукВ. Полученные значения следует трактовать только согласно нормативам, представленным в инструкциях пользователя к тому анализатору, на котором была проведена оценка. Главные отличия оценки разными анализаторами состоят в том, что нормальные значения индекса увеличиваются с возрастом исследуемого при измерении анализаторами InBody и Accuniq и уменьшаются при измерении анализатором Медасс. При этом в анализаторах Accuniq и Медасс границы норм зависят от пола и возраста и имеют значения выше, чем у InBody.

Заключение. По результатам анализа литературных данных и инструкций пользователя к анализаторам InBody, Accuniq и Медасс было показано, что различные значения и разнонаправленные тенденции изменения индексов ВнекВ/ОВО и ВнекВ/ВнукВ с увеличением возраста обследованных могут быть связаны как с различным положением тела во время измерения с помощью биоимпедансных анализаторов различных производителей, так и с различными нормативами значений индексов, разработанных на популяциях, имеющих свои особенности гидратационного статуса.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: водные сектора организма, общая вода организма, внеклеточная вода, внутриклеточная вода, биоимпедансные анализаторы, статус гидратации организма, ВнекВ/ВнукВ, ВнекВ/ОВО, ABC-01 Медасс, Accuniq BC310, InBody.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор статьи заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках темы FGMF-2022-0004 «Разработка инновационных подходов к оптимизации питания высококвалифицированных спортсменов с целью улучшения адаптационного потенциала и спортивной формы».

Features of assessing water sectors and body hydration status using bioimpedance body composition analyzers

K. V. Vybornaya

Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

SUMMARY

Introduction. The absolute amount of total, extracellular and intracellular water of the body directly depends on the overall dimensions and component composition of the body, therefore, to assess the hydration status of the body, relative indicators of the water sectors of the body are used (as a percentage of body weight) and coefficients of water distribution in the body are used: ECW/TBW and ECW/ICW.

Purpose. Determine what the difference is in assessing water distribution and body hydration status using bioimpedance analyzers of various modifications and manufacturers.

Results and discussion. When the bioimpedance analyzers using to assess hydration status and the distribution of water in the body, it should be borne in mind that they have different standard values for the ECW/TBW and ECW/ICW indices. The obtained values should be interpreted only in accordance with the standards presented in the user instructions for the analyzer on which the assessment was carried out. The main differences between assessments by different analyzers are that normal index values increase with the age of the subject when measured by the InBody and Accuniq analyzers and decrease when measured by the Medass analyzer. At the same time, in the Accuniq and Medass analyzers, the normal limits depend on gender and age and have values higher than in InBody.

Conclusion. Based on the results of the analysis of literature data and user instructions for the InBody, Accuniq and Medass analyzers, it was shown that different values and multidirectional trends in changes in the ECW/TBW and ECW/ICW indices with increasing age of the examined people can be associated both with different body positions during measurement using bioimpedance analyzers from different manufacturers, and with different standards for index values developed on populations with their own characteristics of hydration status.

KEYWORDS: water sectors of the body, total body water, extracellular water, intracellular water, bioimpedance analyzers, body hydration status, ECW/TBW and ECW/ICW indices, ABC-01 Medass, Accuniq BC 310, InBody.

CONFLICT OF INTEREST. The author of the article declares that there is no conflict of interest.

Funding source. The work was carried out within the framework of the scientific theme FGMF-2022-0004 «Development of innovative approaches to optimizing the nutrition of highly qualified athletes in order to improve the adaptive potential and sports form».

Введение

Общая вода организма (ОВО) представляет собой наибольший по массе компонент состава тела и обеспечивает процессы транспорта веществ в организме. Процентное содержание воды в организме зависит от возраста, пола

и уровня физической подготовки. При рождении содержание воды в организме человека составляет примерно 80 %, к достижению человеком взрослого возраста вода составляет около 65 %. Количество воды в организме напрямую

зависит от количества жировой и мышечной ткани. Следует учитывать, что мышечная ткань содержит больше воды, чем жировая. В связи с этим существуют половые различия в содержании воды. Так как женщины имеют больший процент жира и меньший процент мышц, чем мужчины, у них меньше содержание воды в организме. Если индивид физически активный, количество воды в организме может увеличиваться в зависимости от увеличения мышечной массы тела. Женщины и мужчины с высоким процентом мышц в организме будут иметь и более высокий процент воды в организме, чем менее физически активные люди того же возраста и массы тела с меньшим количеством мышечной массы.

Оценить ОВО можно несколькими методами:

1. Методом разведения индикаторов.
2. Расчетным методом, основанным на измерении антропометрических параметров.
3. Аппаратным методом с помощью биоимпедансных анализаторов состава тела.

Метод разведения индикаторов является эталонным методом, который используют для сравнения результатов исследований, полученных расчетным и аппаратным методами [1–4].

Расчетный метод определения общей воды организма.

Расчет ОВО на основе данных антропометрии был предложен Р. Watson et al. в 1980 году [1]. Исследование было выполнено на основе литературных данных; из нескольких научных публикаций были взяты индивидуальные значения объема общей воды организма 458 взрослых мужчин и 265 взрослых женщин, полученные методом разведения индикаторов, а также значения их длины тела (ДТ), массы тела (МТ) и возраста. Значения этих параметров были использованы для получения уравнений прогнозирования общего количества воды в организме для взрослого человека любого возраста:

$$TBW = 2,447 \text{ (liters)} - 0,09516 A \text{ (years)} + 0,1074 \text{ height (cm)} + 0,3362 \text{ weight (kg)} - \text{для мужчин} \quad (1),$$

$$TBW = -2,097 \text{ (liters)} + 0,1069 \text{ height (cm)} + 0,2466 \text{ weight (kg)}, - \text{для женщин} \quad (2),$$

где TBW (total body water) – общая вода организма (ОВО), liters – литры, A (years) – возраст (лет), height (cm) – длина тела (см), weight (kg) – масса тела (кг).

Прогнозирование ОВО по формулам (1) и (2) у людей с долей жира в организме, превышающей среднее значение для данного пола на 20% и выше (т.е. >40% от массы тела у мужчин и >53% от массы тела у женщин), дает большие погрешности, т.к. жировая ткань содержит от 10 до 30% воды, и у людей с выраженным ожирением очень большая доля МТ приходится на относительно безводную жировую ткань.

Аппаратный метод определения общей воды организма. При помощи биоимпедансного анализа объем общей воды организма рассчитывают по формулам Kushner & Schoeller (1986), используя значение измеренного резистивного импеданса, т.е. активного сопротивления на частоте

50 Герц (R 50), и индекс импеданса R 50 ($DT^2/R 50$), выражающийся отношением длины тела, возведенной в квадрат, к резистивному импедансу R 50. В исследовании Kushner & Schoeller (1986) [2] ОВО, измеренное с помощью биоэлектрического импедансного анализа (БИА), напрямую сравнивалось с количеством ОВО, оцененным методом разбавления изотопов дейтерия у 58 обследуемых. Авторами было показано, что индекс импеданса $DT^2/R 50$ был наиболее значимой переменной, чем вес, рост и/или возраст, используемой для прогнозирования ОВО, определенной методом разведения (D_2O -TBW). В сочетании со значением МТ были разработаны следующие уравнения прогноза ($R = 0,99$; $SE = 1,75$ л):

$$ОВО, \text{ кг} = 0,3963 \times DT^2/R 50 + 0,143 \times MT + 8,399 - \text{для мужчин старше 18 лет} \quad (3),$$

$$ОВО, \text{ кг} = 0,3821 \times DT^2/R 50 + 0,1052 \times MT + 8,3148 - \text{для женщин старше 18 лет} \quad (4),$$

где ОВО – общая вода организма, $DT^2/R 50$ – индекс импеданса R 50, МТ – масса тела (кг).

Уравнения (3) и (4) работают одинаково хорошо для людей как с нормальной массой тела, так и с ожирением. Уравнения, апробированные на независимой выборке, определяли D_2O -TBW с хорошими коэффициентами корреляции (0,96 и 0,93), общей ошибкой (2,34 и 2,89 л) и небольшой разницей между средним прогнозируемым и измеренным D_2O -TBW ($-1,4 \pm 2,05$ и $-0,48 \pm 2,83$ л).

Аппаратный метод определения внеклеточной воды организма.

Patel et al. в 1994 году изучали сопоставление результатов оценки общей и внеклеточной воды организма (ВнеКВ), полученных методами золотого стандарта (метод разведения индикаторов: однократная пероральная доза смеси оксида дейтерия 10 г и брома 30 ммоль), и одночастотным и многочастотным биоимпедансными анализаторами (БИ-анализаторами) [3]. Исследование проходило на условно здоровых мужчинах (n=8) и женщинах (n=6) – добровольцах в возрасте 25–46 лет. Было показано, что средние оценки многочастотного биоимпеданса (МБИ) и одночастотного биоимпеданса (ОБИ) для ОВО составили 41,2 и 42,1 л соответственно и статистически не отличались от значения 41,2 л, полученного методом разведения оксида дейтерия. Для ВнеКВ средние значения МБИ и ОБИ составили 19,5 и 24,8 л соответственно и значительно отличались от значения 18,8 л ($p=0,013$ и $p=0,001$ соответственно), полученного методом разведения брома. Этим исследованием было показано, что многочастотный БИ-анализатор является более точным и менее предвзятым предиктором содержания ВнеКВ организма.

При помощи биоимпедансного анализа содержание в организме ВнеКВ определяют по формуле Deurenberg et al. (1995), используя значение измеренного активного сопротивления на частоте 5 Герц (R5) и индекс импеданса R5 ($DT^2/R5$), выражающийся отношением длины тела, возведенной в квадрат, к резистивному импедансу R5 [4]. Авторами статьи была изучена взаимосвязь между ОВО и ВнеКВ, измеренными путем разведения оксида дейтерия и бромидом соответственно, а также

импеданса и индекса импеданса ($\Delta T^2/\text{импеданс}$) на частотах 1, 5, 50 и 100 кГц. После поправки на ОВО ВнЕКВ коррелировала только с индексом импеданса на частотах 1 и 5 кГц. После поправки на ВнЕКВ ОВО лучше всего коррелировала с индексом импеданса на частоте 100 кГц. Были разработаны формулы прогнозирования ВнЕКВ (на 1 и 5 кГц) и ОВО (на 50 и 100 кГц). Ошибки прогноза для ВнЕКВ и ОВО составили 1,0 и 1,7 кг соответственно (коэффициент вариации 5%). Применение формул прогнозирования на независимой популяции выявило небольшое завышение ОВО и ВнЕКВ, что в значительной степени можно объяснить различиями в проверочной группе в распределении воды в организме и в телосложении, т. е. составе тела. Формула для прогнозирования количества ВнЕКВ с использованием значения индекса импеданса R 5 следующая:

$$\text{ВнЕКВ} = 0,189 \times \Delta T^2/R 5 + 0,0675 \times \text{МТ} - 0,02 \times \text{Возраст (лет)} + 2,53 \quad (5).$$

где ВнЕКВ – внеклеточная вода организма, $\Delta T^2/R 5$ – индекс импеданса R 5, МТ – масса тела (кг).

Отношение импеданса на частоте 1 кГц к импедансу на частоте 100 кГц коррелировало с индексом распределения воды в организме, определяемого как отношение внеклеточной воды к общей воде организма (ВнЕКВ/ОВО). Однако эта связь была недостаточно сильна, чтобы ее можно было использовать в качестве оценки в биоимпедансном анализе. Авторами сделан вывод, что независимое прогнозирование показателей ВнЕКВ и ОВО с использованием импеданса на низкой и высокой частотах соответственно возможно, но смещение зависит от распределения воды в организме и от типа телосложения измеряемого субъекта.

Порядок расчета компонентного состава тела и водных секторов организма при измерении с помощью биоимпедансных анализаторов. Далее на примере формул, встроенных в программное обеспечение БИ-анализатора ABC-01 Медасс, показано, как БИ-анализаторы «измеряют» компонентный состав тела и водные сектора организма [5].

Алгоритм «измерения» зависит от возраста и имеет разную последовательность. Так, для взрослых людей старше 18 лет сначала по формулам (Kushner, Schoeller, 1986) [2, 5], используя измеренное значение активного сопротивления R 50, рассчитывается количество ОВО с учетом пола:

$$\text{ОВО, кг} = 0,3963 \times \Delta T^2/R 50 + 0,143 \times \text{МТ} + 8,399 - \text{для мужчин старше 18 лет} \quad (3).$$

$$\text{ОВО, кг} = 0,3821 \times \Delta T^2/R 50 + 0,1052 \times \text{МТ} + 8,3148 - \text{для женщин старше 18 лет} \quad (4).$$

В норме ОВО составляет около 73 % тощей массы тела (ТМТ); из этого постоянный коэффициент гидратации тощей массы тела (ТМТ) считается равным 0,73 [5]. На основе значений ОВО, с учетом относительного постоянства гидратации ТМТ у взрослых людей, по формуле вычисляют количество ТМТ:

$$\text{ТМТ, кг} = \text{ОВО, кг} / 0,732 \quad (6).$$

У детей до 18 лет, напротив, сначала рассчитывают ТМТ по формуле (Houtkooper et al., 1992) [5]:

$$\text{ТМТ} = 0,61 \times \Delta T^2/R 50 + 0,25 \times \text{МТ} + 1,31 \quad (7),$$

а затем вычисляют количество ОВО, используя коэффициент гидратации ТМТ:

$$\text{ОВО} = k \times \text{ТМТ} \quad (8),$$

где k – коэффициент гидратации тощей массы тела.

На основе данных о зависимости коэффициента гидратации тощей массы от возраста в работе (Heymisfield et al., 2000) [5] величину k для детей младше 10 лет вычисляют приближенно по формуле:

$$k = 0,758 + (0,732 - 0,758) \times (\text{Возраст} - 5) / 5 \quad (9),$$

а в возрасте старше 10 лет считают постоянной, равной 0,732, как и во взрослой популяции.

Далее для обследуемых всех возрастных групп расчет следующий. Жировую массу тела (ЖМТ) вычисляют как разность между массой тела и тощей массой тела:

$$\text{ЖМТ (кг)} = \text{МТ (кг)} - \text{ТМТ (кг)} \quad (10).$$

Активную клеточную массу (АКМ) вычисляют по формуле (Lautz et al., 1992) [5] с использованием значения логарифма фазового угла:

$$\text{АКМ (кг)} = 0,3 \times \text{ТМТ (кг)} \times \ln (\text{ФУ}) \quad (11).$$

Скелетно-мышечную массу (СММ) у детей старше 10 лет и взрослых рассчитывают по формуле (Janssen et al., 2000) [5]:

$$\text{СММ (кг)} = 0,401 \times \Delta T^2/R 50 + 3,825 \times \text{Пол} - 0,071 \times \text{Возраст (лет)} + 5,102 \quad (12).$$

У детей младше 10 лет, а также при длине тела не более 140 см к указанной формуле применяются поправки, реализованные в программном обеспечении анализатора ABC-01 Медасс [5].

Содержание в организме внеклеточной воды рассчитывают по формуле (Deurenberg et al., 1995) [4, 5]:

$$\text{ВнЕКВ} = 0,189 \times \Delta T^2/R 50 + 0,0675 \times \text{МТ} - 0,02 \times \text{Возраст (лет)} + 2,53 \quad (5).$$

Содержание в организме внутриклеточной воды (ВнукВ) рассчитывают как разность между ОВО и ВнЕКВ:

$$\text{ВнукВ} = \text{ОВО} - \text{ВнЕКВ} \quad (13).$$

Величину основного обмена (ВОО) рассчитывают по формуле, реализованной в программном обеспечении анализатора ABC-01 Медасс (Хрущёва и соавт., 2009), с использованием значения АКМ:

$$\text{ВОО, ккал/сут} = 31,6 \times \text{АКМ, кг} + 615,7 \quad (14).$$

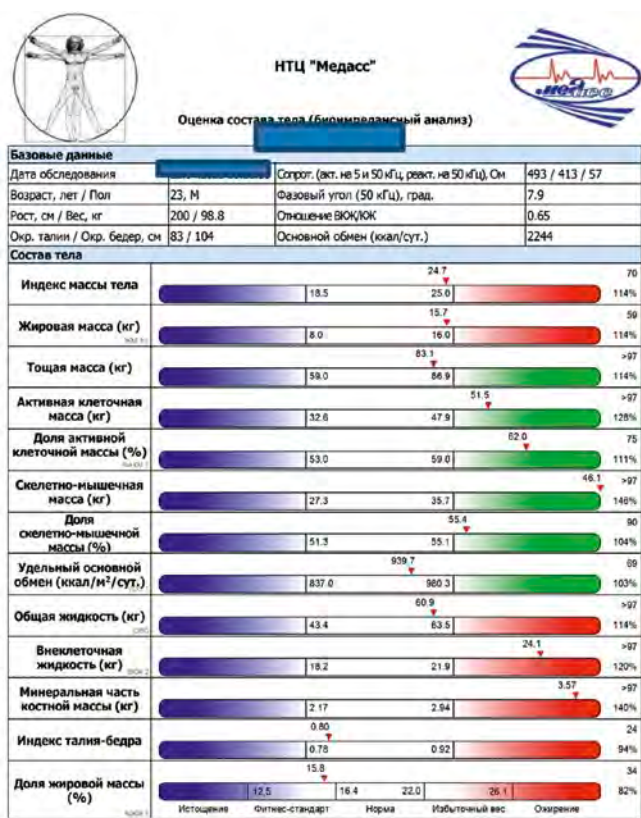
Цель работы – определить, в чем состоит разница оценки водных секторов и статуса гидратации организма с помощью биоимпедансных анализаторов различных модификаций и фирм-производителей.

Результаты и обсуждение

Оценка распределения воды в организме и статуса гидратации с помощью индексов (коэффициентов) методом биоимпедансометрии

С 2006 года для оценки компонентного состава тела сотрудниками лаборатории антропонутириологии и спортивного питания (ФГБУН ФИЦ питания и биотехнологии, Москва) используется биоимпедансный анализатор состава тела и водных секторов организма ABC-01 Медасс (ООО НТЦ «Медасс», Россия). В 2021 году для изучения показателей состава тела в режиме тестирования в лабораторию был поставлен БИ-анализатор ACCUNIQ BC 310 (SELVAS Healthcare Inc., Daejeon, Южная Корея). После одного из обследований студенческой баскетбольной команды [6] при выгрузке данных и расшифровке протоколов оценки состава тела, полученных на ACCUNIQ BC 310, а также при сравнении данных с результатами протоколов ABC-01 Медасс внимание привлекла шкала оценки одного из показателей, а именно «ECW ratio» (Extra cellular water ratio), т.е. отношения объема внеклеточной воды к объему общей воды, используемого для оценки распределения воды в организме. Данная шкала представлена на рис. 1.2 (в составе общего протокола) и 2.6 (фрагмент протокола крупно) и визуально раскрашена так, что при расшифровке можно говорить либо о наличии выраженного отека, либо о неправильной цветовой раскраске шкалы, т.е. неправильной визуализации шкалы, которая может приводить к ошибкам трактовки результатов измерения.

В соответствии с рис. 1.2 значение коэффициента ВнЕКВ/ОВО из протокола AccunIQ BC 310 равно 0,399



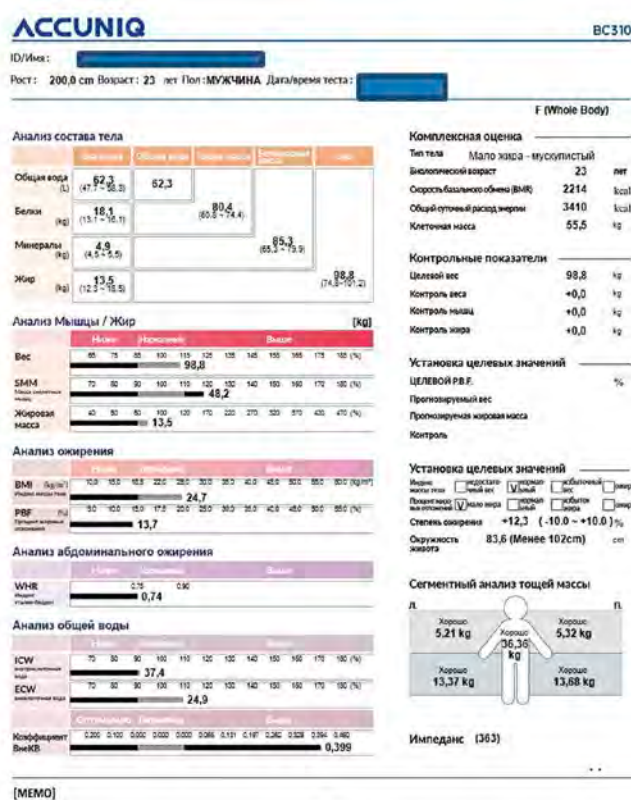
1.1

Рисунок 1. Результатирующие протоколы обследования одного спортсмена с помощью двух БИ-анализаторов: ABC-01 Медасс (1.1) и ACCUNIQ BC 310 (1.2)

и имеет трактовку «Выше», а в соответствии с табл. 2 – трактовку «Норма». Несмотря на то что шкала имеет некорректную цветовую раскраску, трактовку и некорректный числовой диапазон, расчет коэффициента произведен правильно. При рассмотрении протоколов всех баскетболистов [6] значения коэффициента ВнЕКВ/ОВО находились в границах «Выше» по протоколам и в границах «Норма» – по табл. 2.

Результатирующие протоколы обследования одного из спортсменов с помощью двух БИ-анализаторов (ABC-01 Медасс и ACCUNIQ BC 310) представлены на рис. 1.1 и 1.2; основные результаты измерения состава тела и водных секторов организма этого же спортсмена представлены в табл. 1.

Как уже было показано ранее, разница в результатах измерения данными анализаторами – закономерное биомедицинское явление, связанное с разным положением тела измеряемого и, соответственно, с разным распределением воды организма, разными результатами биоимпедансных оценок активного и реактивного сопротивления и, как следствие, разными результатами оценки как лабильных компонентов массы тела, так и показателей водных секторов организма [6]. Зависимость, связанная с разным положением тела, как уже отмечалось при обследовании на мужской спортивной группе, следующая: при измерении испытуемого в положении стоя показатели сопротивления уменьшаются, а значит, увеличиваются показатели оценки водных секторов и мышечного компонента и снижаются значения жировой массы тела, что также соответствует разнице результатов, представленных в табл. 1 и на рис. 1.1 и 1.2.



1.2

Таблица 1

Основные результаты измерения состава тела и водных секторов организма одного спортсмена, полученные с помощью 2 БИ-анализаторов – ABC-01 Медасс и ACCUNIQ BC 310

БИ-анализатор	ЖМТ (кг)	ЖМТ (%)	СММ (кг)	ОВО (кг)	ВнукВ (кг)	ВнекВ (кг)	ВнекВ/ОВО	ВнекВ/ВнукВ
ABC-01 Медасс	15,7	15,8	46,1	60,9	36,8	24,1	0,396	0,650
Accuniq BC310	13,5 (↓)	13,7 (↓)	48,2 (↑)	62,3 (↑)	37,4 (↑)	24,9 (↑)	0,399	0,666

Примечание: стрелками обозначены повышенные (↑) или пониженные (↓) значения Accuniq BC310 по сравнению с ABC-01 Медасс.

Как известно, абсолютное количество ОВО, ВнекВ и ВнукВ напрямую зависит от габаритных размеров и компонентного состава тела [6, 7], и для оценки статуса гидратации организма используют коэффициенты распределения воды в организме (коэффициенты внеклеточной воды), рассчитываемые как отношение количества внеклеточной воды организма к общей воде (ВнекВ/ОВО) или к внутриклеточной воде (ВнекВ/ВнукВ).

На рис. 2 представлены фрагменты протоколов измерения состава тела с помощью БИ-анализаторов InBody 770 [8] (2.1), Inbody 720 [9] (2.2), Tanita MC-980 [10] (2.3), Tanita MC-780 [11] (2.4), Accuniq BC 720 [12] (2.5), Accuniq BC 310 [13] (2.6) и ABC-01 Медасс [5] (2.7), отражающие шкалы оценки индекса распределения воды в организме ВнекВ/ОВО или ВнекВ/ВнукВ (в зависимости от настроек анализатора). Видно, что шкала InBody 770 и Accuniq BC 720 имеют как цифровое значение индекса, так и границы значений. Для анализатора InBody 770 границы обозначены как недостаточное (до 0,359, состояние дегидратации), нормальное (0,360–0,389, нормальный статус гидратации) и избыточное значение (0,390 и выше). При этом в инструкции к анализаторам InBody S10 есть также градация, разделяющая избыточные значения на состояние умеренного отека (0,390–0,399) и состояние выраженного отека (выше 0,400), хотя шкала на протоколе InBody S10 выглядит идентично шкале InBody 770. Нормативные значения не зависят от пола и возраста и предназначены для оценки взрослого контингента, являющегося представителями среднестатистической популяции, но не для детской популяции и не для спортивного контингента.

В соответствии с инструкцией по эксплуатации биоимпедансного анализатора Inbody 720 [9] отчетность

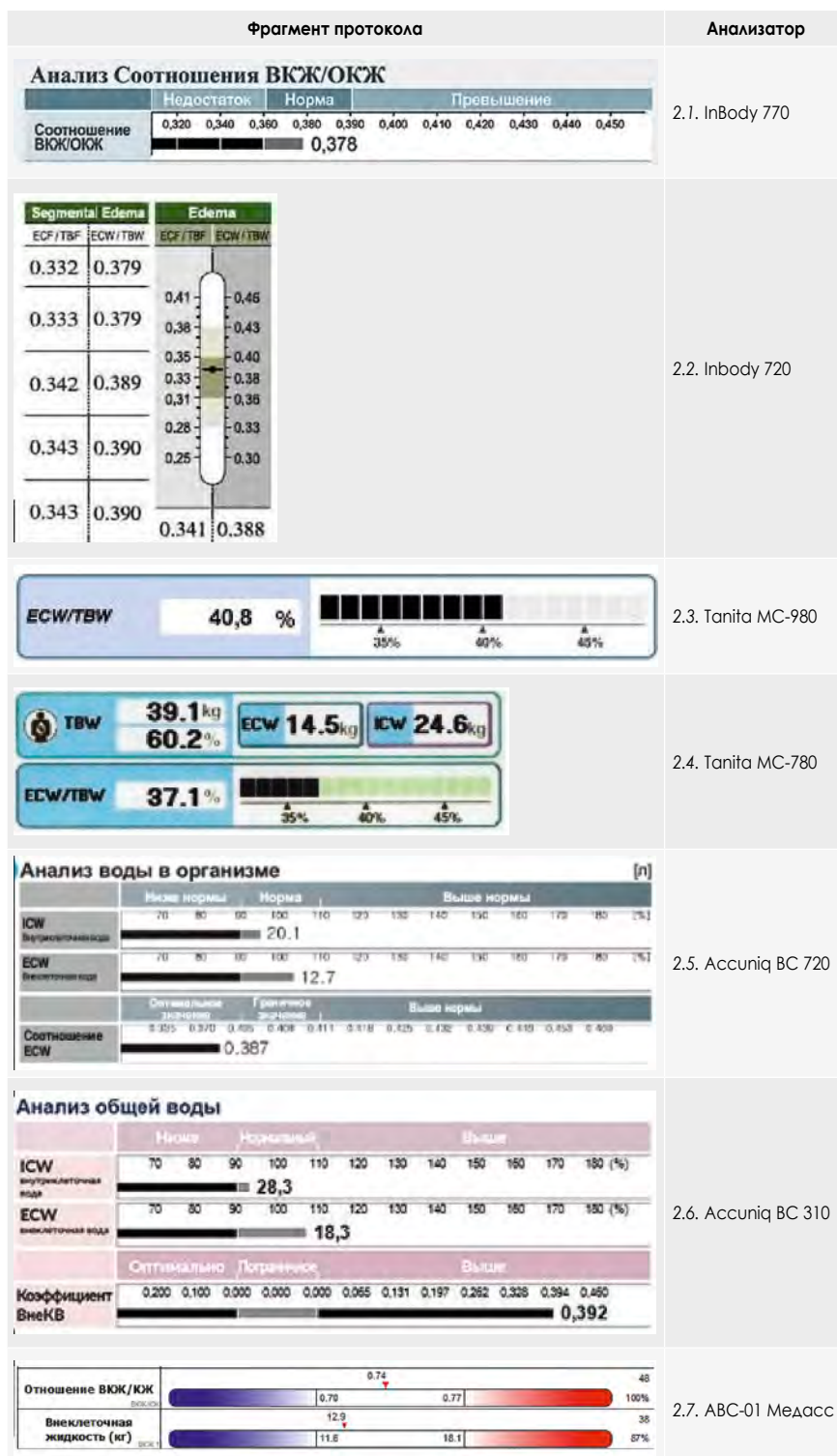


Рисунок 2. Фрагменты протоколов измерения состава тела с помощью различных БИ-анализаторов, отражающие шкалы оценки индекса распределения воды в организме ВнекВ/ОВО или ВнекВ/ВнукВ (в зависимости от настроек анализатора)

Таблица 2
Границы значений индекса ВнecB/OBO, используемые для интерпретации данных в протоколах оценки состава тела анализаторами ACCUNIQ [13]

Возраст обследуемых, лет	Словесная расшифровка индекса ВнecB/OBO, используемая в анализаторах ACCUNIQ		
	Норма	Граничное (слабый отек)	Чрезмерное (отек)
Мужчины			
Моложе 20 лет	<0,400	0,401–0,408	>0,409
21–30	<0,402	0,403–0,409	>0,410
31–40	<0,404	0,405–0,411	>0,412
41–50	<0,406	0,407–0,413	>0,414
51–60	<0,408	0,409–0,416	>0,417
61–70	<0,410	0,411–0,418	>0,419
71–80	<0,413	0,414–0,422	>0,423
Старше 81 года	<0,416	0,417–0,424	>0,425
Женщины			
Моложе 20 лет	<0,400	0,401–0,408	>0,409
21–30	<0,403	0,404–0,410	>0,411
31–40	<0,405	0,406–0,412	>0,413
41–50	<0,407	0,408–0,414	>0,415
51–60	<0,410	0,411–0,418	>0,419
61–70	<0,413	0,414–0,422	>0,423
71–80	<0,416	0,417–0,424	>0,425
Старше 81 года	<0,418	0,419–0,426	>0,427

означает избыточное накопление серозной жидкости в тканевых пространствах, результатом которого являются отеки. График на *рис. 2.2* показывает отношение внеклеточной воды организма к общей воде организма (ECW/TBW; ВнecB/OBO) и отношение внеклеточной жидкости ко всей жидкости в организме (ECF/TBF; ВнecЖ/ОЖО). Нормальный уровень показателей ВнecB/OBO колеблется в пределах 0,360–0,390; ВнecЖ/ОЖО – в пределах 0,310–0,340. Такой уровень поддерживается в здоровом организме. Обычно при увеличении объема внеклеточной воды увеличивается показатель отечности. При старении и недоедании мышечные клетки «морщатся» и пустоты между морщинками заполняются водой. Как результат показатель внеклеточной воды возрастает. Inbody 720 показывает как сегментарный (на *рис. 2.2 слева*), так и общий (на *рис. 2.2 справа*) показатель отечности.

В анализаторах Tanita MC-980 и Tanita MC-780 (*рис. 2.3, 2.4*) показатели внеклеточной (ВнecB, ECW, extra cellular water), внутриклеточной (ВнecKB, ICW, intra cellular water) воды, а также индекс ВнecB/OBO (ECW/TBW, ECW ratio) определяются для возраста 18–99 лет обоего пола. В инструкции производителя к приборам [10, 11] не указаны нормативные границы индекса ВнecB/OBO. Индекс представлен значением отношения внеклеточной воды к общей воде организма, умноженным на 100, и представляет вид двузначного числа и одного десятичного знака после запятой, что является отличием от других БИ-анализаторов, где значение индекса представлено отношением внеклеточной воды к общей воде организма и имеет значение всегда ниже

единицы, т. е. ноль целых и 3 тысячных знака после запятой. Сама шкала имеет три отметки: 35, 40 и 45 %, без указания нижних/нормальных/верхних (превышающих) границ индекса, а также не имеет словесной расшифровки полученного значения, что не дает представления об оценке статуса гидратации обследуемого.

Нормативные значения, используемые в БИ-анализаторах AccunIQ, зависят от пола и возраста (*рис. 3.1, 3.2*), представлены в инструкциях пользователя [13] и имеют значения, представленные в *табл. 2*.

В БИ-анализаторе российского производства ABC-01 Медасс также есть возможность оценки статуса гидратации с помощью двух индексов – ВнecB/OBO и ВнecB/ВнecKB. В соответствии с данными скринингового обследования населения Российской Федерации [5], которые легли в основу нормативов для оценки уровня физического развития с помощью БИ-анализатора ABC-01, индексы имеют возрастные границы норм и определены для контингента от 5 до 85 лет, а также зависят от пола.

В связи с тем, что существуют различные границы нормативных значений, а также различная тенденция изменения значений с увеличением возраста обследуемых для индекса ВнecB/OBO (или ВнecB/ВнecKB) при измерении анализаторами трех фирм производителей (InBody, AccunIQ и ABC-01 Медасс), было принято решение изучить литературу, имеющуюся в открытом доступе, касающуюся нормативных значений индексов ВнecB/OBO и ВнecB/ВнecKB, разработанных для различных анализаторов с использованием данных различных популяционных групп.

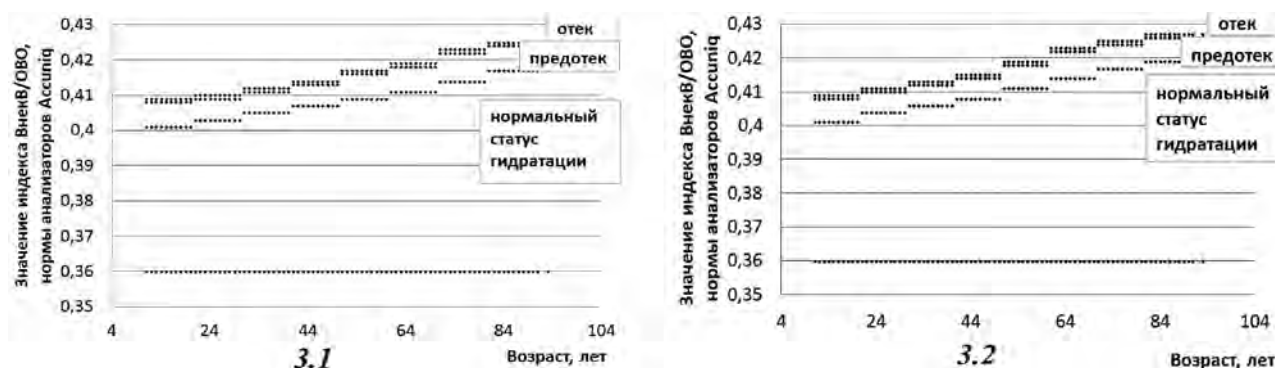


Рисунок 3. Тенденции изменения значений индекса ВнecB/OBO в зависимости от увеличения возраста обследованных и их пола в соответствии с нормативами анализаторов ACCUNIQ

Возрастные изменения индексов ВнЕКВ/ОВО и ВнЕКВ/ВнЕКВ. В статье Lopot с соавт. (2002) [14] рассматривается метод количественного определения оптимального сухого веса у диализных пациентов на основе соотношения ВнЕКВ/ОВО и его связи с возрастом. В попытке найти подходящий маркер статуса гидратации человека на основе данных биоимпеданса была обнаружена значительная корреляция между соотношением ВнЕКВ/ОВО и возрастом у здоровых людей. Авторы пишут, что если предположить, что вся избыточная жидкость у диализных пациентов находится исключительно в межклеточном пространстве, т.е. во внеклеточной жидкости, и что распределение их общей воды в состоянии оптимального сухого веса соответствует распределению здорового человека того же возраста, то соотношение ВнЕКВ/ОВО до диализа можно использовать для количественного определения оптимального сухого веса и/или ультрафильтрации для достижения этого веса. Практическое измерение биоимпеданса для оценки соотношения ВнЕКВ/ОВО в группе диализных пациентов, как до, так и после диализа, подтвердило почти исключительно внеклеточное происхождение ультрафильтрации, а также нормализацию соотношения ВнЕКВ/ОВО к концу диализа.

В зарубежной литературе последних 20 лет были обнаружены данные, указывающие на увеличение значения ВнЕКВ/ОВО с увеличением возраста. Так, Patel R. V. с соавт. (1994) и Lopot с соавт. (2002) указывают [3, 14] на возможность существования этнической, гендерной и возрастной «специфичности» эталонного значения индекса ВнЕКВ/ОВО в сравнении с возрастными характеристиками здоровья, а также на возможную

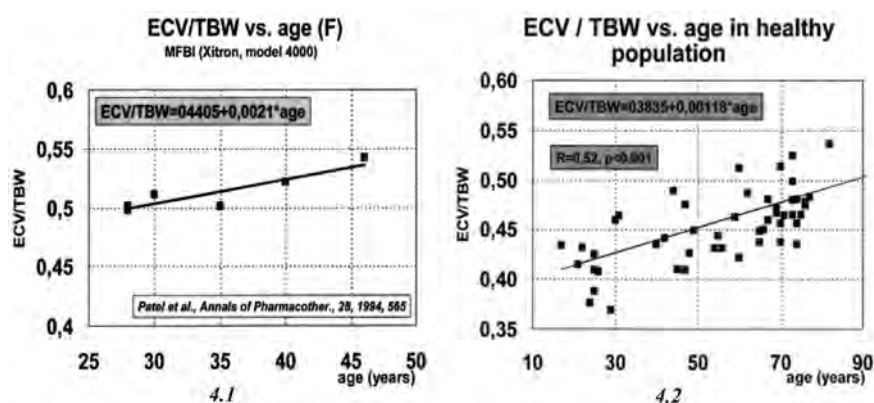


Рисунок 4. Соотношение значений коэффициента ВнЕКВ/ОВО и возраста, полученных Patel R.V. с соавт. (1994) для женщин (4.1) [3] и Lopot F. с соавт. (2002) для здорового населения обоего пола (4.2) [14]

разницу в «биологическом» и «физическом» возрасте диализного пациента и др. Было показано, что прослеживается явное несоответствие полученных оценок индекса ВнЕКВ/ОВО для одной и той же возрастной группы, однако наблюдается тенденция повышения значений данного индекса (соотношения) с возрастом (рис. 4.1 и 4.2).

Ohashi Y. с соавт. (2018) провели оценку изменения баланса объема воды в выборке 1992 взрослых японцев – посетителей фитнес-зала в возрасте 15–88 лет (мужчины: $n=753$, возраст $51,2 \pm 15,2$ года, ИМТ – $23,4 \pm 3,3$ кг/кв. м; и женщины: $n=1239$, возраст $57,4 \pm 15,2$ года, ИМТ – $21,1 \pm 2,8$ кг/кв. м) [15]. Общий объем воды у мужчин и женщин составлял $39,6 \pm 4,9$ и $27,7 \pm 3,0$ л, тогда как доля ЖМТ в МТ составила 19 и 26% соответственно. Было показано, что баланс объема воды между ВнЕКВ и ВнЕКВ постепенно меняется с возрастом. Соотношение ВнЕКВ/ВнЕКВ увеличивалось с возрастом из-за более резкого снижения содержания ВнЕКВ, чем содержания ВнЕКВ, особенно после 70 лет (рис. 5), как у женщин (рис. 5.1), так и у мужчин (рис. 5.2). Такой дисбаланс воды между содержанием ВнЕКВ и ВнЕКВ обусловлен уменьшением объема клеток, связанным со старением и истощением мышц.

На рис. 6 приведены границы значений индекса гидратации ВнЕКВ/ВнЕКВ условно здоровых женщин (6.1) и мужчин (6.2) – представителей японской популяции, по данным Ohashi Y. с соавт. (2018) [11].

Популяционные значения индексов ВнЕКВ/ОВО и ВнЕКВ/ВнЕКВ, согласно данным результатов обследования населения Российской Федерации, представлены на рис. 7 и 8. Обращает на себя внимание возрастная динамика, а именно снижение значений обоих показателей с возрастом. Скорее всего, т.к. данная динамика пока не описана разработчиками БИ-анализатора и программного обеспечения (ПО), а также нет опубликованных данных как по соотношению двух индексов, так и по относительному содержанию общей, внеклеточной и внутриклеточной воды, в случае с данными, полученными на российской популяции, следует говорить об особенностях статуса гидратации населения Российской Федерации.

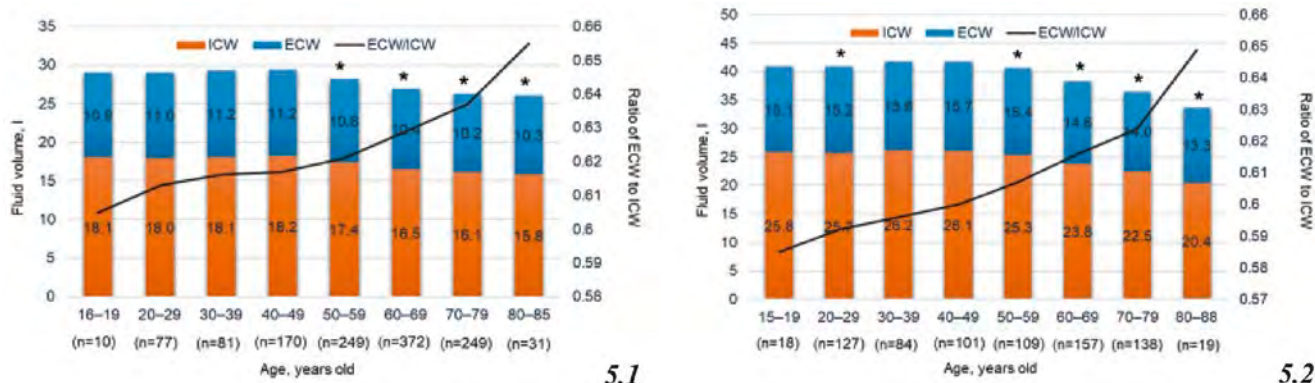


Рисунок 5. Изменение объемов внеклеточной и внутриклеточной воды, а также значений индекса гидратации ВнЕКВ/ВнЕКВ, у представителей японской популяции условно здоровых женщин (5.1) и мужчин (5.2), по данным Ohashi Y. с соавт. (2018) [15] (* – $p < 0,05$ по сравнению с общим количеством воды в организме, включая внутриклеточную воду и внеклеточную воду в возрастной группе от 40 до 49 лет)

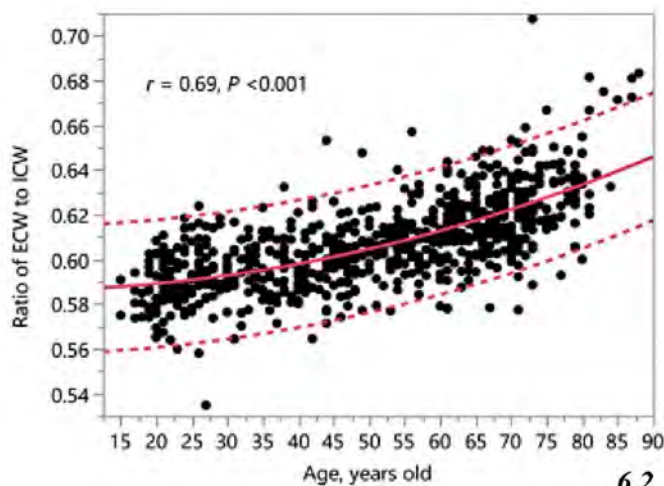
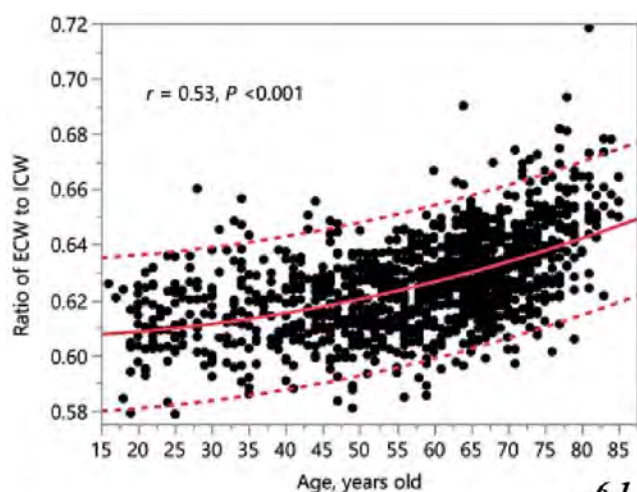


Рисунок 6. Влияние возраста на баланс объема внутри- и внеклеточной воды у женщин (6.1) и мужчин (6.2), по данным Ohashi Y. с соавт. (2018) [15]. Среднее (сплошная линия), 5-й и 95-й проценти (пунктирная линия) для соотношения ВнЕК/ВнУКВ по возрасту

Возрастные изменения значений обоих индексов в соответствии с границами ABC-01 Медасс отличаются от таковых, опубликованных в иностранной научной литературе [3, 14, 15].

В данной работе значения общей, внеклеточной и внутриклеточной воды, представленные в [5], а также результаты расчета двух индексов были представлены графически, наподобие как в статье Ohashi Y. с соавт. (2018) [15], чтобы визуальное и в цифровом исполнении сравнить две популяции. Для построения графиков взяты медианные значения внеклеточной и внутриклеточной

воды для возрастов 17, 25, 35, 45, 55, 65, 75 и 83 года представителей обоего пола, наподобие возрастных интервалов из вышеуказанной статьи.

В связи с тем, что значения индексов оценки гидратационного статуса организма разработчиками ПО для БИ-анализатора ABC-01 Медасс не были опубликованы, а расчет с использованием групповых медианных значений ВнЕКВ и ВнУКВ, опубликованных в [5], не является правомерным, определение цифровых значений было проведено вручную. Для этого использовали экспортированные

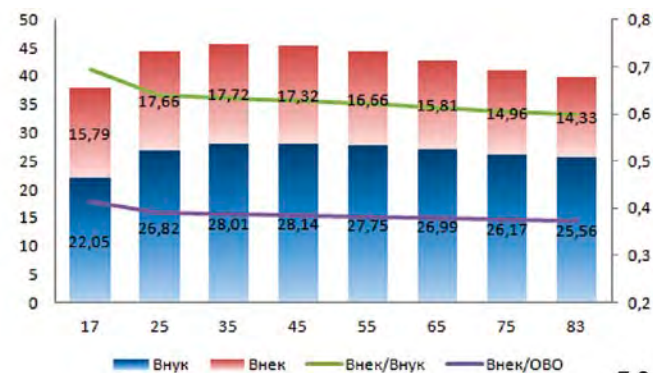
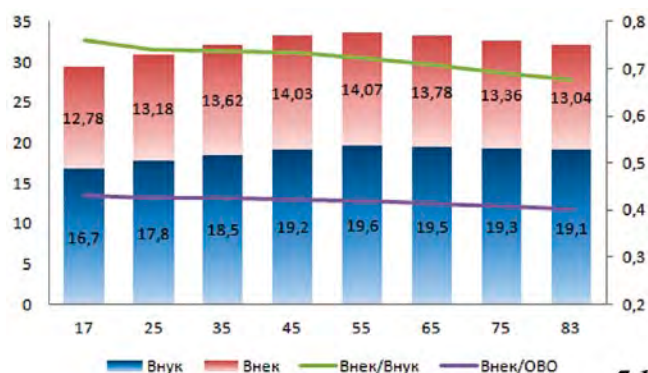


Рисунок 7. Изменение объемов внеклеточной и внутриклеточной воды, а также значений индексов гидратации ВнЕКВ/ВнУКВ и ВнЕКВ/ОВО у представителей российской популяции условно здоровых женщин (7.1) и мужчин (7.2) по данным [5] (значения индексов ВнЕКВ/ВнУКВ и ВнЕКВ/ОВО определены методом графического подбора с центильных картин для женщин (рис. 8.1, 9.1) и мужчин (рис. 8.2, 9.2))

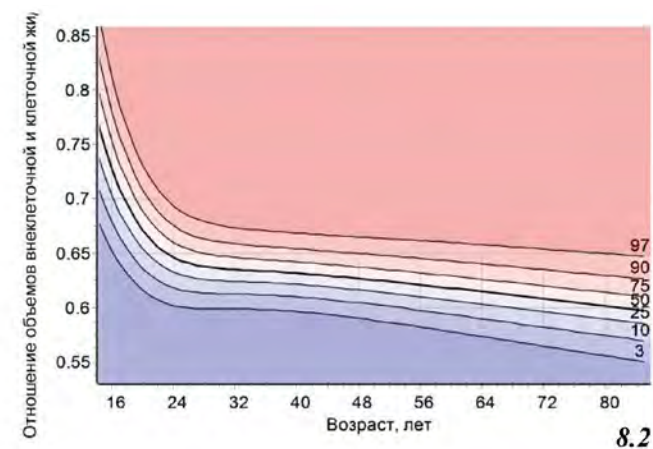
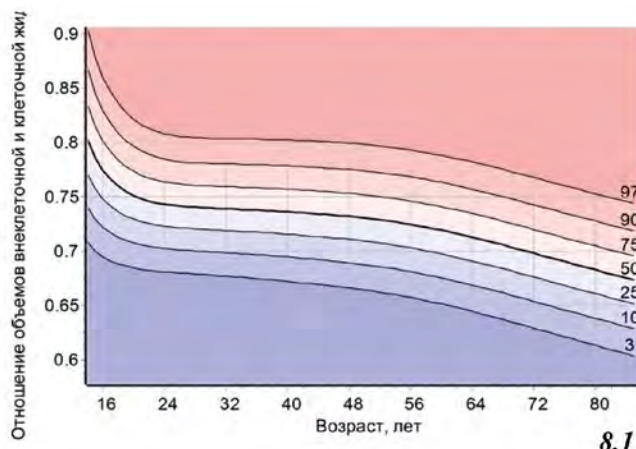


Рисунок 8. Центильные картины возрастных изменений баланса объема внутри- и внеклеточной воды у женщин (8.1) и мужчин (8.2) по данным [5], оцененные с помощью индекса ВнЕКВ/ВнУКВ на центильной картине, экспортированной из БИ-анализатора ABC-01 Медасс

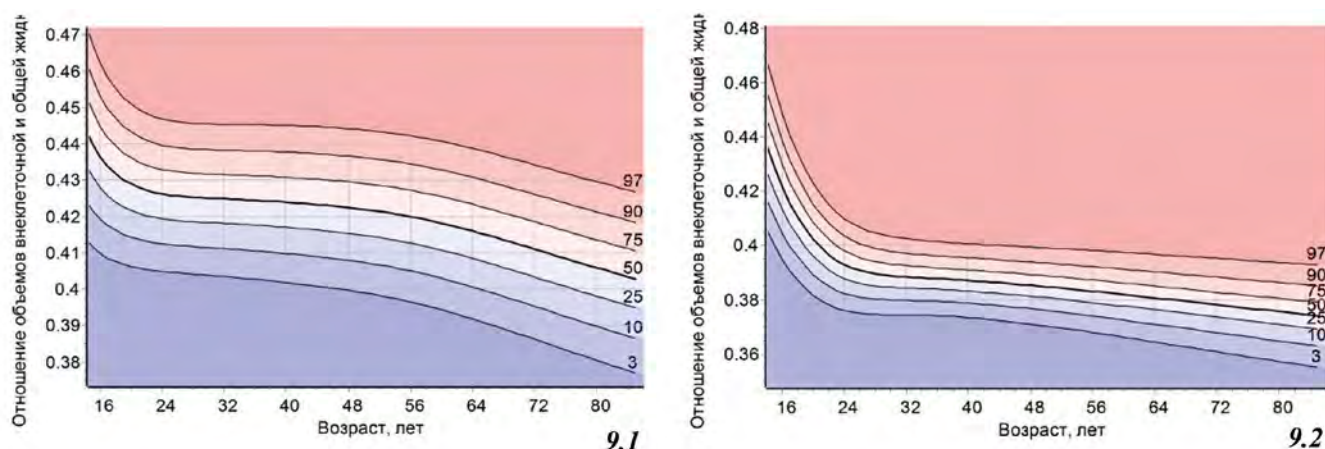


Рисунок 9. Центильные картины возрастных изменений баланса объема внутри- и внеклеточной воды у женщин (9.1) и мужчин (9.2) по данным [5], оцененные с помощью индекса ВнэкВ/ОВО на центильной картинке, экспортированной из БИ-анализатора ABC-01 Медасс

из БИ-анализатора ABC-01 Медасс центильные картины для мужской и женской популяций, показывающие центильное распределение по годам значений двух индексов (рис. 8.1, 8.2, 9.1, 9.2). Для возрастов 17, 25, 35, 45, 55, 65, 75 и 83 года были проведены параллельные оси Х (возраст, лет) – линии на уровне кривых 3-го, 50-го и 97-го центилей, указывающие значения индексов на оси Y. Определить значения на оси Y явилось возможным до сотых, однако следует учитывать, что это неточные значения, которые были использованы разработчиками ПО для построения центильной картины в оригинале. Определенные вручную значения индексов на уровне 50-го центиля были использованы для построения линейных графиков ВнэкВ/ВнукВ и ВнэкВ/ОВО на рис. 7.1 и 7.2.

Следует отметить, что у мужчин и женщин российской популяционной группы (рис. 7.1 и 7.2) абсолютные показатели общей, внеклеточной и внутриклеточной воды больше, чем

у представителей группы японцев (рис. 5.1 и 5.2), что говорит о различиях и несопоставимости габаритных размеров и компонентного размера тела двух сравниваемых групп – российская популяция массивнее и рослее, чем японская.

На рис. 8 и 9 представлены центильные картины распределения показателей индексов ВнэкВ/ВнукВ и ВнэкВ/ОВО в российской популяции в зависимости от возраста и пола.

В табл. 3 представлены значения индексов, на которые следует ориентироваться при оценке индивидов, принадлежащих к двум различным популяциям – российской и японской, измеренных на двух различных приборах. Значения ВнэкВ/ВнукВ и ВнэкВ/ОВО (3, 50 и 97 ц.и.) для российской популяции были определены методом графического подбора с центильных картин для женщин (рис. 8.1, 9.1) и мужчин (рис. 8.2, 9.2). Значения ВнэкВ/ОВО (50-й центиль) были рассчитаны как соотношение двух показателей воды, представленных в оригинальной статье Ohashi Y. с соавт. (2018);

Таблица 3
Ориентировочные значения индексов оценки гидратационного статуса для женщин и мужчин российской популяции, измеренных на БИ-анализаторе Медасс, и японской популяции, измеренных на анализаторе InBody

	ВнэкВ/ОВО				ВнэкВ/ВнукВ			
	Российская популяция (графический подбор по центильным картинкам) [5]			Японская популяция [15]	Российская популяция (графический подбор по центильным картинкам) [5]			Японская популяция [15]
	3 ц.и.	50 ц.и.	97 ц.и.	50 ц.и.	3 ц.и.	50 ц.и.	97 ц.и.	50 ц.и.
Женщины								
16–19 лет	0,408	0,433	0,457	0,376	0,690	0,765	0,850	0,608
20–29 лет	0,405	0,426	0,447	0,379	0,680	0,743	0,815	0,609
30–39 лет	0,403	0,424	0,445	0,382	0,675	0,738	0,810	0,613
40–49 лет	0,400	0,423	0,444	0,380	0,670	0,733	0,800	0,618
50–59 лет	0,396	0,421	0,442	0,383	0,660	0,725	0,790	0,623
60–69 лет	0,391	0,415	0,438	0,387	0,640	0,715	0,780	0,630
70–79 лет	0,384	0,409	0,432	0,388	0,635	0,690	0,765	0,637
80–85 лет	0,378	0,403	0,428	0,395	0,615	0,675	0,745	0,644
Мужчины								
16–19 лет	0,391	0,415	0,440	0,369	0,640	0,708	0,790	0,589
20–29 лет	0,376	0,392	0,408	0,372	0,600	0,644	0,690	0,591
30–39 лет	0,374	0,388	0,402	0,373	0,595	0,633	0,670	0,595
40–49 лет	0,372	0,386	0,400	0,376	0,590	0,628	0,665	0,601
50–59 лет	0,368	0,383	0,399	0,379	0,580	0,623	0,660	0,608
60–69 лет	0,363	0,380	0,397	0,380	0,570	0,618	0,655	0,617
70–79 лет	0,360	0,378	0,395	0,384	0,565	0,609	0,653	0,626
80–85 лет	0,357	0,377	0,393	0,395	0,555	0,600	0,648	0,636

Примечание: выборка российской популяции (общероссийская выборка по данным Центров здоровья) – 2092 695 чел. [5], выборка японской популяции – 1992 чел. [15].

значения ВнекВ/ВнукВ (50-й центиль) были позаимствованы из этой же статьи; со значениями ВнекВ/ВнукВ 5-го и 95-го центилей можно ознакомиться в ней же [15].

В соответствии с данными из *табл. 3* можно наблюдать следующую зависимость изменений значений индексов от возраста: прямая в японской популяции и обратная – в российской, т.е. чем старше человек, тем выше значения индексов у японцев и ниже у россиян. Также показано, что индексы имеют половые различия – у мужчин значения индексов ниже, чем у женщин того же возраста, как в японской популяции, так и в российской.

Также в соответствии с *табл. 2*, отражающей границы значений индекса ВнекВ/ОВО, используемых для интерпретации данных в протоколах оценки состава тела анализаторами ACCUNIQ, можно говорить о прямой зависимости нормативных значений индекса ВнекВ/ОВО от возраста обследуемых – чем старше человек, тем выше значения индекса при измерении. Однако, несмотря на однонаправленные тенденции значений индексов при измерении анализаторами InBody и AccunIQ, можно отметить, что границы нормальных значений индекса в анализаторе AccunIQ выше, что нужно иметь в виду при оценке распределения воды в организме с помощью трех БИ-анализаторов – InBody, AccunIQ и ABC-01 Медасс.

Заключение

На настоящий момент нет точного понимания, почему есть разночтения в нормативах и возрастных тенденциях изменения значений индексов, но можно предположить два варианта:

1. Различия в нормативах связаны со встроенными формулами и разным положением тела при измерении и зависят от того, на каком анализаторе проводится измерение; при этом независимо от того, к какой популяционной группе принадлежит измеряемый, различия будут только в цифровых значениях индекса, а в интерпретации результатов различий не будет.
2. Различия в нормативах связаны с особенностями статуса гидратации тех популяционных групп, на которых изначально были разработаны границы норм индексов, и в зависимости от того, какой анализатор будет применяться для обследования, будут различаться как цифровые значения, так и оценочные заключения.

Предположительно, взрослая условно здоровая российская популяция, измеренная на приборах InBody и AccunIQ, будет иметь значения индексов гидратации и их расшифровку схожие с японской популяцией при измерении на этих приборах в положении стоя. В связи с этим областью перспективных исследований будет являться

обследование группы людей одновременно на трех анализаторах для сравнения как первичных значений водных секторов, так и значений индекса ВнекВ/ОВО и его словесной оценки.

Список литературы / References

1. Watson PE, Watson ID, Batt RD. Total body water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1980; 33 (1): 27–39. <https://doi.org/10.1093/ajcn/33.1.27>
2. Kushner RF, Schoeller DA. Estimation of total body water by bioelectrical impedance analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1986; 44 (3): 417–424. <https://doi.org/10.1093/ajcn/44.3.417>
3. Patel RV, Matthie JR, Withers PO, Peterson EL, Zarowitz BJ. Estimation of Total Body and Extracellular Water Using Single- and Multiple-Frequency Bioimpedance. *Annals of Pharmacotherapy*. 1994; 28 (5): 565–569. <https://doi.org/10.1177/106002809402800501>
4. Deurenberg P, Tagliabue A, Schouten FJM. Multi-frequency impedance for the prediction of extracellular water and total body water. *British Journal of Nutrition*. 1995; 73 (03): 349. <https://doi.org/10.1079/bjn19950038>
5. Руднев С.Г., Соболева Н.П., Стерликов С.А., Николаев Д.В., Старунова О.А., Черных С.П., Ерюкова Т.А., Колесников В.А., Мельниченко О.А., Пономарёва Е.Г. Биоимпедансное исследование состава тела населения России. Москва: РИО ЦНИИОИЗ, 2014. 493 с. Rudnev S.G., Soboleva N.P., Sterlikov S.A., Nikolaev D.V., Starunova O.A., Chernykh S.P., Eryukova T.A., Kolesnikov V.A., Melnichenko O.A., Ponomareva E.G. Bioimpedance study of body composition of the Russian population. M.: RIO TsNIOIZ, 2014. 493 p. (In Russ.).
6. Выборная К.В., Семенов М.М., Раджаббадиев Р.М., Крикун Е.Н., Ключкова С.В., Никитюк Д.Б. Оценка состава тела баскетболистов методами антропометрии и биоимпедансометрии – сравнение результатов расчетной и двух аппаратных методик. Медицинский алфавит. 2023. № 29. С. 33–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-29-33-40>
7. Выборная К.В., Семенов М.М., Раджаббадиев Р.М., Никитюк Д.Б. Морфологические показатели боксеров высокого класса, рекомендуемые как ориентир в процессе восстановления после травм или при предсоревновательной коррекции массы тела. Вестник спортивной науки. 2023. № 2. С. 35–42. Vybornaya K.V., Semenov M.M., Radzhabadiyev R.M., Nikityuk D.B. Morphological indicators of high-class boxers, recommended as a guide in the process of recovery from injuries or during pre-competition correction of body weight. *Bulletin of sports science*. 2023; 2: 35–42. (In Russ.).
8. Таблица результатов аппарата InBody 770. Инструкция по эксплуатации. <https://inbody.ru.ru/catalog/analizatory/inbody770/>; <https://inbody.ru.ru/technology/interpretatsiya-rezultatov/>
9. Инструкция по эксплуатации биоимпедансного анализатора InBody 720 <https://www.mirvesov.ru/soft/inbody.pdf>
10. Инструкция по эксплуатации биоимпедансного анализатора Tanita MC-980 <https://www.mirvesov.ru/docs/guide/10595.pdf>
11. Инструкция по эксплуатации биоимпедансного анализатора Tanita MC-780 <https://www.tehnomed.ru/upload/iblock/c99/c99f5fdb3076807fe5307b84a6292697.pdf>
12. Инструкция по эксплуатации биоимпедансного анализатора AccunIQ BC 720 <https://salusmed.spb.ru/%D0%B0%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D0%B8%D0%B7%D0%B0%D1%82%D0%BE%D1%80-%D1%81%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%B2%D0%B0-%D1%82%D0%B5%D0%BB%D0%B0-%D1%87%D0%B5%D0%BB%D0%BE%D0%B2%D0%B5%D0%BA%D0%B0-accunIQ-bc720>
13. Инструкция по эксплуатации биоимпедансного анализатора AccunIQ BC 310 https://accunIQ.pl/wp-content/uploads/2022/06/ACCUNIQ-BC-310_User-Manual-English-V3.02_202106.pdf
14. Lopot F, Nejedlý B, Novotná H, Macková M, & Sulková S. Age-Related Extracellular to Total Body Water Volume Ratio (ECV/TBW) – Can it be Used for “Dry Weight” Determination in Dialysis Patients? Application of Multifrequency Bioimpedance Measurement. *The International Journal of Artificial Organs*. 2002; 25 (8): 762–769. <https://doi.org/10.1177/039139880202500803>
15. Ohashi Y, Jaki N, Yamazaki K, Kawamura T, Tai R, Oguchi H, Yuasa R, Sakai K. Changes in the fluid volume balance between intra- and extracellular water in a sample of Japanese adults aged 15–88 yr old: a cross-sectional study. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2018; 314 (4): F614–F622. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00477.2017>

Статья поступила / Received 06.06.24

Получена после рецензирования / Revised 22.06.24

Принята в печать / Accepted 28.06.24

Сведения об авторе

Выборная Ксения Валерьевна, научный сотрудник лаборатории антропонириологии и спортивного питания. eLibrary SPIN: 7063–9692. ORCID: 0000-0002-4010-6315

ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии», Москва, Россия

Для переписки: Выборная Ксения Валерьевна. E-mail: dombim@mail.ru

Для цитирования: Выборная К.В. Особенности оценки водных секторов и статуса гидратации организма с помощью биоимпедансных анализаторов состава тела. Медицинский алфавит. 2024; (16): 73–82. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-16-73-82>

About author

Vybornaya Kseniya V., Researcher Laboratory of Anthroponutrition and Sports Nutrition. eLibrary SPIN: 7063–9692. ORCID: 0000-0002-4010-6315

Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

For correspondence: Vybornaya Kseniya V. E-mail: dombim@mail.ru

For citation: Vybornaya K.V. Features of assessing water sectors and body hydration status using bioimpedance body composition analyzers. *Medical alphabet*. 2024; (16): 73–82. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-16-73-82>



Лекарственное повреждение печени, вызванное приемом «биологически активной добавки» Ашваганды: систематический обзор отчетов о случаях

А. Б. Мирошников¹, П. Д. Рыбакова², А. Г. Антонов²

¹ ФГБОУ ВО «Российский университет спорта «ГЦОЛИФК»», Москва, Россия

² ГКУ города Москвы «Центр спортивных инновационных технологий и подготовки сборных команд» Департамента спорта города Москвы, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Биологически активная добавка «Ашваганды» стала популярна среди россиян. Информация о побочных эффектах, связанных с приемом Ашваганды, присутствует в отчетах о случаях и сериях случаев, хотя она может быть недоступна.

Цель. Проведение систематического обзора клинических случаев и серий случаев о предполагаемом повреждении печени, вызванным Ашвагандой.

Методы. Исследование было проведено в соответствии с заявлением о предпочтительных отчетных показателях для систематических обзоров и метаанализов. В данном обзоре рассматривались статьи, опубликованные с декабря 2018 г. по декабрь 2023 г. Для проведения систематического поиска было использовано несколько научных баз: PubMed, Science Direct и Google Scholar. Уровень доказательности включенных исследований был классифицирован с использованием уровня доказательности Оксфордского центра доказательной медицины.

Результаты. Всего в базах данных было выявлено 76 упоминаний, в ходе процедуры скрининга в обзор было включено 11 исследований.

Выводы. Таким образом, мы представляем 23 случая лекарственного поражения печени, вызванных Ашвагандой, с аналогичными паттернами поражения печени и исходами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: повреждение печени, токсин, Ашваганда, растительная добавка, отчет о случае, отчет о серии случаев.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы декларируют отсутствие каких-либо потенциальных или явных конфликтов интересов.

Drug-induced liver injury caused by Ashwagandha “supplementation”: a systematic review of case reports

A. B. Miroshnikov¹, P. D. Rybakova², A. G. Antonov²

¹ Russian University of Sports “GTSOLIFK”, Moscow, Russia

² Center for Sports Innovative Technologies and training of National Teams, Moscow, Russia

SUMMARY

Ashwagandha dietary supplement has become popular among Russians. Information about side effects associated with Ashwagandha supplementation is available in case reports and case series, although none may be available.

Objective. To conduct a systematic review of clinical case reports and case series on suspected liver damage caused by Ashwagandha.

Methods. The study was conducted in accordance with the statement of preferred reporting rates for systematic reviews and meta-analyses. This review considered articles published between December 2018 and December 2023. Several scientific databases were used for the systematic search: PubMed, Science Direct and Google Scholar. The level of evidence of included studies was classified using the Oxford Centre for Evidence-based Medicine level of evidence.

Results. A total of 76 references were identified in the databases, 11 studies were included in the review during the screening procedure.

Conclusions. We thus present 23 cases of drug-induced liver injury caused by Ashwagandha, with similar liver injury patterns and outcomes.

KEYWORDS: liver injury, toxin, ashwagandha, herbal supplement, case report, case series report.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no potential or apparent conflicts of interest.

Актуальность

Одним из самых популярных растений в Аюрведе является Ашваганда (*Withania somnifera*), которая считается мощным адаптогеном и антистрессовым агентом [1]. Ашваганда, широко известная как индийский женьшень или ядовитый крыжовник, принадлежит к семейству пасленовых. Несколько недавних систематических обзоров и мета-анализов показали потенциал и безопасность Ашваганды для контроля тревожности [2], борьбы с мужским бесплодием [3] и низким уровнем тестостерона у мужчин [4, 5], улучшения функции репродуктивной системы [6], использования в качестве вспомогательного средства при лечении диабета [7], предотвращения ухудшения когнитивных функций [8] и борьбы со стрессом [9]. Согласно

систематическому обзору Gómez Afonso и соавторов [10], добавки Ашваганды безопасны, могут регулировать уровень гормонов и обладают мощным противовоспалительным и антиоксидантным действием. После сообщений, что добавки Ашваганды могут повышать максимальное потребление кислорода [11] и способствуют улучшению показателей, связанных с силой/мощностью, кардиореспираторной подготовленностью и утомляемостью/восстановлением у здоровых мужчин и женщин [12], Ашваганда стала популярной среди спортсменов [13]. Биологически активные добавки, содержащие Ашваганду, продаются в США, Европе и России, известно несколько случаев повреждения печени добавкой Ашваганды.

Важно отметить, что Ашваганда (*Withania somnifera*) запрещена для использования в составе биологически активных добавок и других видов специализированной пищевой продукции в Российской Федерации и других странах Таможенного союза согласно Техническому регламенту «О безопасности пищевой продукции» (Приложение 7. Перечень растений и продуктов их переработки, объектов животного происхождения, микроорганизмов, грибов и биологически активных веществ, запрещенных для использования в составе биологически активных добавок к пище, 63 пункт) [14], тем не менее в Российской Федерации и других странах Таможенного союза люди употребляют Ашваганду.

Несмотря на серьезные нежелательные явления, на сегодняшний день систематического обзора, подчеркивающего токсичность Ашваганды для печени, не проводилось. На основании анализа проблемной ситуации, данных современной научной литературы и запросов спортивных нутрициологов, диетологов и врачей была сформулирована цель исследования.

Целью этого систематического обзора были поиск и описание клинических случаев и серий случаев о предполагаемом повреждении печени, вызванного Ашвагандой.

Материалы и методы

Стратегия поиска и выбор исследования. Исследование проходило на кафедре спортивной медицины Российского университета спорта «ГЦОЛИФК», город Москва. Это исследование было проведено в соответствии с заявлением о предпочтительных отчетных показателях для систематических обзоров и метаанализов (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)) [15] и Кокрановским руководством по систематическим обзорам вмешательств (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions). Протокол обзора был зарегистрирован в международной базе OSF до начала исследования и не менялся ни во время, ни после его окончания (<https://doi.org/10.17605/OSF.IO/NRWDZ>).

Для проведения систематического поиска было использовано несколько научных баз данных: PubMed, Science Direct и Google Scholar. Были использованы следующие ключевые слова: «liver injury», «toxin», «ashwagandha», «herbal supplement», «safety», «side effects», «adverse drug reactions», «abuse». Логические операторы (AND, OR) использовались для определения потенциальных статей и записей, соответствующих результатам нашего исследования.

Выбор исследований. Были включены только отчеты о случаях и исследования серии случаев, в которых сообщалось о побочных эффектах повреждения печени после приема добавки Ашваганда. Фильтр по языку не устанавливался. Исследования включались только тогда, когда был доступен полный текст статьи. В данном обзоре рассматривались статьи, опубликованные с декабря 2018 г. по декабрь 2023 г. Названия и аннотации всех исследований были проверены на предмет релевантности. Полнотекстовые исследования были параллельно и независимо оценены на предмет актуальности двумя исследователями (Рыбакова П. Д. и Антонов А. Г.). В случае разногласий между рецензентами для достижения консенсуса решение принималось другим рецензентом (Мирошников А. Б.).

Извлечение исследований. После поиска два исследователя (Рыбакова П. Д. и Антонов А. Г.) извлекли соответствующие данные независимо из стандартизированных листов сбора данных, созданных в Microsoft Excel (США, 2019) после консенсуса всех рецензентов. Для исследований, соответствующих критериям отбора, были извлечены следующие данные: 1) имя первого автора, 2) год публикации, 3) дизайн исследования, 4) демография участников, 5) общее количество случаев, 6) дозировка добавки Ашваганды, 7) способ введения, 8) продолжительность применения, 9) нежелательные явления и 10) сопутствующая терапия. В случае если полнотекстовые статьи были недоступны, с авторами связывались по электронной почте и ждали их ответа в течение 14 сут. Всякий раз, когда возникали разногласия между оценками двух исследователей, консенсус достигался либо путем обсуждения, либо с помощью третьего рецензента (Мирошников А. Б.). Интеррейтерское (каппа) согласие варьировалось от 0,58 (слабое) до 1,00 (почти идеальное), как рекомендует М. McNugh [16].

Методологическая оценка качества. Уровень доказательности включенных исследований был классифицирован с использованием уровня доказательности Оксфордского центра доказательной медицины (2011) [17]. При этом уровень доказательности был оценен следующим образом: обзор рандомизированных контролируемых исследований – 1, рандомизированное контролируемое исследование – 2, нерандомизированное контролируемое когортное исследование – 3; серия случаев – 4, исследования «случай-контроль» или исторически контролируемые исследования; обоснование механизмов – 5. Два независимых эксперта оценили методологическое качество включенного исследования, используя шкалу, разработанную Murad и соавт. «Методологическое качество и синтез серий случаев и отчетов о случаях» (Methodological quality and synthesis of case series and case reports) [18]. Он состоял из 8 вопросов, которые обеспечивали оценку качества. Эти вопросы разделены на 4 области: отбор (вопрос 1), установление (вопросы 2–3), причинность (вопросы 4–7) и отчетность (вопрос 8). Для оценки качества используется в общей сложности 8 баллов, из которых 6–8 баллов считается высоким результатом, 3–5 баллов – умеренным, а ниже 3 баллов – низким. Методологическая оценка качества проводилась параллельно и независимо друг от друга двумя исследователями (Рыбакова П. Д. и Антонов А. Г.). В случае разногласий решение принималось другим рецензентом (Мирошников А. Б.). Поскольку в исследовании данные были представлены описательно, статистический анализ не проводили.

Результаты

Подробная блок-схема процедуры отбора исследований представлена на рисунке. Всего в базах данных было выявлено 76 упоминаний, в ходе процедуры скрининга в обзор было включено 11 исследований. Отчеты о случае Suryawanshi и его коллег [19] и Weber и соавт. [20] были исключены из обзора в связи с невозможностью получить полные версии исследований. Отчет о случае Inagaki и соавт. [21] был исключен из обзора в связи с несоответствием временным рамкам поиска. Включенные отчеты о случаях были получены в США, Великобритании, Индии, Польше, Германии и Сербии. В случаях описаны 15 мужчин и 8 женщин. Во всех

включенных исследованиях добавки Ашваганды применялись с целью снижения уровня стресса (тревожности, бессонницы, депрессии и пр.) либо с целью повышения уровня тестостерона. В 54 % исследований не указывалась дозировка принимаемой Ашваганды [22–26]. В подавляющем большинстве исследований (63 %) не были исключены альтернативные причины развития повреждения печени [22–25, 27, 28]. Кроме того, ни в одном из включенных исследований (100 %) не описывался эффект доза-реакция. Подробное описание характеристик исследования и зарегистрированных отчетов представлено в *таблице 2*.

Уровень доказательности и оценка качества. В соответствии с критериями Оксфорда 2011 года, уровень доказательности для серии случаев был оценен как 3, для отчетов о случаях – как 5. Методологическая оценка качества включенных исследований показала, что 63 % (n=7) исследований имели низкое качество, 27 % (n=3) – среднее качество и только одно исследование (9%) имело высокое качество. Эти результаты аналогичны результатам, полученным в других областях исследований [29]. Оценка качества исследований представлена в *таблице 1*.

Лекарственное поражение печени (drug-induced liver injury (DILI)) является частой причиной острой печеночной недостаточности, вызванной лекарственными средствами или другими ксенобиотиками. В последние десятилетия растет интерес к повреждению печени, вызванному травами (herb-induced liver injury (HILI)), растительными добавками или растительными продуктами, используемыми в традиционной медицине [34]. Несмотря на мнение, что все продукты природного происхождения безопасны, недавний систематический обзор выявил 79 трав или растительных продуктов, вызывающих HILI [35]. Хотя большинство пациентов полностью выздоравливают после прекращения приема растительных продуктов, сообщалось о тяжелых травмах печени и смертельных случаях. Большую часть этих продуктов можно купить без рецепта. Некоторые из этих продуктов основаны на лекарственных растениях с многолетней историей использования в китайской, аюрведической и других традиционных медицинах. Однако эти



Рисунок. Блок-схема процедуры отбора исследований PRISMA

Таблица 1
Методологическая оценка качества включенных исследований

Автор	B1	B2	B3	B4	B5	B6	B7	B8	Оценка качества
Rattu [22]	⊖	⊖	⊕	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	Низкое
Vazirani [23]	⊖	⊖	⊕	⊖	⊖	⊖	⊕	⊖	Низкое
Ali [30]	⊖	⊕	⊕	⊕	⊖	⊖	⊕	⊕	Умеренное
Wayman [24]	⊖	⊖	⊕	⊖	⊕	⊖	⊕	⊖	Низкое
Bokan [31]	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖	⊖	⊕	⊕	Высокое
Ireland [27]	⊖	⊕	⊕	⊖	⊖	⊖	⊕	⊕	Умеренное
Tóth [25]	⊖	⊖	⊕	⊖	⊖	⊖	⊕	⊖	Низкое
Philips [28]	⊕	⊕	⊕	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	Умеренное
Lubarska [26]	⊖	⊖	⊕	⊕	⊖	⊖	⊕	⊖	Низкое
Björnsson [32]	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖	⊖	⊕	⊖	Низкое
Gnecco [33]	⊖	⊖	⊕	⊖	⊖	⊖	⊖	⊕	Низкое

Примечание. В – вопрос (пункты).

лекарственные растения и их экстракты одобрены для использования в растительных добавках для улучшения физического и психического благополучия, часто в дозах, превышающих те, которые установлены при традиционном применении [36]. Поэтому неудивительно, что все больше данных в литературе указывают на побочные реакции (включая токсичность для печени), связанные с использованием этих продуктов [37, 38]. Так как Ашваганда стала достаточно популярна во всем мире, то с глобальной популярностью растет обеспокоенность по поводу качества, эффективности и безопасности ее добавок. Хотя она, как

Таблица 2
Резюме включенных в обзор исследований

Автор	Дизайн	Выборка	Способ применения добавки Ашваганды	Неблагоприятное событие	Терапия
Rattu [22]	ОС	1/Ж, 44 года	н/д	Желтуха, трансаминалит и гипербилирубинемия	Холестирамин
Vazirani [23]	ОС	1/М, 48 лет	н/д, прием Ашваганды в составе комплексной добавки Test-Boost, перорально	Желтуха	н/д
Ali [30]	ОС	1/М, 20 лет	450 мг/30 дн., перорально	Симптомы желтухи, гипербилирубинемия	н/д
Wayman [24]	ОС	1/М, 19 лет	н/д	Желтуха	Гидроксизин, холестирамин, урсодиол, налтрексон, рифампицин
Bokan [31]	СС	1/М, 36 лет	450 мг, 3 р/день (6 мес.), перорально	Повышенные ферменты печени, зуд (без кожной сыпи) и тошнота, гепатоцеллюлярный тип повреждения печени	н/д
		1/Ж, 30 лет	450 мг, 1 р/день (1,5 мес.), перорально	Кожная сыпь, повышенные ферменты печени, смешанный тип повреждения печени	
Ireland [27]	ОС	1/Ж, 39 лет	154 мг, перорально	Желтуха, тошнота, гепатоцеллюлярный тип повреждения печени, холестатический гепатит	Стероиды и урсодезоксихолевая кислота
Tóth [25]	ОС	1/Ж, 65 лет	2 нед.	Симптомы токсического гепатита	н/д
Philips [28]	СС	N=8 (6 М, 2 Ж), средний возраст 49 лет	От 500 мг до 15/день, в среднем в течение 45 дней, перорально	Различные типы повреждения печени	н/д
Lubarska [26]	ОС	1/М, 23 года	н/д	Желтуха	Пеницилламин и урсодексихолические методы лечения
Björnsson [32]	СС	N=5 (3 М, 2 Ж), 21–61 год	450–1350 мг	Различные типы повреждения печени	н/д
Gnecco [33]	ОС	1/М, 36 лет	В форме жевательной резинки 2 р/день	Желтуха	н/д

Примечания. н/д – нет данных, ОС – отчет о случае, СС – серия случаев, Ж – женщина, М – мужчина.

правило, хорошо переносится [39], в нескольких недавних случаях сообщалось о повреждении печени, связанном с Ашвагандой [19–28, 31–33]. В обзоре отчетов о случаях Bokan и соавт. [31] описали случай употребления мужчиной Ашваганды (450 мг 3 раза в день) в течение 6 месяцев, прежде чем у него появились тошнота, зуд и потемнение мочи, а также случай 30-летней женщины, у которой через 45 дней после приема капсул Ашваганды (450 мг) появились зуд и поражение печени. Клинические улучшения и улучшения функции печени наблюдались после прекращения приема добавок. В целом клинические ухудшения и поражения печени могут наблюдаться в широком диапазоне приема дозировок Ашваганды от 154 мг/день [20] до 1350 мг/день [31, 32]. Продолжительность применения, после которого отмечались побочные эффекты, варьировалось у женщин от 5 до 116 дней, а у мужчин от 7 [32] до >365 дней [26]. Björnsson и соавт. [32] описали серию случаев пяти пациентов (3 мужчины, 2 женщины, средний возраст 43 года, диапазон 21–62 года). У всех пациентов через 2–12 недель приема Ашваганды развилась желтуха и такие симптомы, как тошнота, вялость, зуд и дискомфорт в животе. Поражение печени было холестатическим или смешанным. Зуд и гипербилирубинемия были продолжительными (5–20 нед.). Ни у одного пациента не развилась печеночная недостаточность. Печеночные пробы нормализовались в течение 1–5 месяцев у 4 пациентов. Была проведена одна биопсия, показавшая острый холестатический гепатит. Ни один пациент не принимал потенциально гепатотоксичные рецептурные

препараты. Исследователи указали на гепатотоксический потенциал Ашваганды и отметили, что поражение печени обычно бывает холестатическим или сочетается с тяжелой желтухой и зудом, но проходит самопроизвольно, когда печеночные тесты нормализуются через 1–5 месяцев.

В заключение можно утверждать, что у большинства пациентов DILI развилось после увеличения дозировки Ашваганды в два-три раза. Это говорит о том, что повреждение печени, связанное с приемом Ашваганды, может быть связано с дозой. При этом лекарственное поражение печени традиционно не считается дозозависимым, однако препараты в суточной дозе ≤ 50 мг с меньшей вероятностью вызывают печеночную недостаточность, необходимость трансплантации печени или смерть [40]. Таким образом, мы представляем 23 случая DILI, вызванных Ашвагандой, с аналогичными паттернами поражения печени и исходами. Клиницисты должны знать о потенциальном повреждении печени после употребления Ашваганды и всегда получать подробную историю использования травяных и пищевых добавок у пациентов с повреждением печени.

Обсуждение

Рост числа историй болезни в эпоху, когда клинические исследования и систематические обзоры доминируют в содержании медицинских журналов, указывает на то, что истории болезни имеют ценность, особенно с учетом растущей важности индивидуального подхода к лечению. Настоящий систематический обзор был направлен на критическую оценку

имеющихся данных из отчетов о случаях и исследований серий случаев нежелательных явлений, вызванных приемом Ашваганды. В отличие от рандомизированных контролируемых исследований отчеты о случаях представляют собой отдельные отчеты, относящиеся к лечению отдельных пациентов, где размер выборки часто равен единице. При систематическом сборе и объединении в более крупные наборы данных их можно анализировать, что способствует раннему обнаружению эффективности и вреда изучаемого вмешательства. В связи с тем, что 63 % включенных отчетов о случаях имели низкое качество, мы считаем, что внедрение рекомендаций CARE (CAse REport) [41] медицинскими журналами повысит полноту и прозрачность опубликованных отчетов о случаях заболевания и что систематическое агрегирование информации из отчетов о случаях заболевания будет способствовать разработке клинических исследований, обеспечит ранние сигналы об эффективности и вреде вмешательств, а также улучшит оказание медицинской помощи.

Список литературы / References

- Mishra LC, Singh BB, Dagenais S. Scientific basis for the therapeutic use of *Withania somnifera* (ashwagandha): a review. *Altern Med Rev*. 2000; 5 (4): 334–46.
- Pratte MA, Nanavati KB, Young V, Morley CP. An alternative treatment for anxiety: a systematic review of human trial results reported for the Ayurvedic herb ashwagandha (*Withania somnifera*). *J Altern Complement Med*. 2014; 20 (12): 901–8. DOI: 10.1089/acm.2014.0177
- Durg S, Shivaram SB, Bavage S. *Withania somnifera* (Indian ginseng) in male infertility: An evidence-based systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine*. 2018; 50: 247–256. DOI: 10.1016/j.phymed.2017.11.011
- Smith SJ, Lopresti AL, Teo SYM, Fairchild TJ. Examining the Effects of Herbs on Testosterone Concentrations in Men: A Systematic Review. *Adv Nutr*. 2021; 12 (3): 744–765. DOI: 10.1093/advances/nmaa134
- Morgado A, Tsampanoukas G, Sokolakis I, Schoentgen N, Urkmez A, Sarikaya S. Do (testosterone boosters) really increase serum total testosterone? A systematic review. *Int J. Impot. Res*. 2023. DOI: 10.1038/s41443-023-00763-9
- Nasimi Doost Azgomi R, Zomorodi A, Nazemiyeh H, Fazlou SMB, Sadeghi Bazargani H, Nejatbaksh F, Maini Jazani A, Ahmadi AslBoor Y. Effects of *Withania somnifera* on Reproductive System: A Systematic Review of the Available Evidence. *Biomed. Res. Int*. 2018; 2018: 4076430. DOI: 10.1155/2018/4076430
- Durg S, Bavage S, Shivaram SB. *Withania somnifera* (Indian ginseng) in diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of scientific evidence from experimental research to clinical application. *Phytother. Res*. 2020; 34 (5): 1041–1059. DOI: 10.1002/ptr.6589
- Ng QX, Loke W, Foo NX, Tan WJ, Chan HW, Lim DY, Yeo WS. A systematic review of the clinical use of *Withania somnifera* (Ashwagandha) to ameliorate cognitive dysfunction. *Phytother. Res*. 2020; 34 (3): 583–590. DOI: 10.1002/ptr.6552
- Della Porta M, Maier JA, Cazzola R. Effects of *Withania somnifera* on Cortisol Levels in Stressed Human Subjects: A Systematic Review. *Nutrients*. 2023; 15 (24): 5015. DOI: 10.3390/nu15245015
- Gómez Afonso A, Fernandez-Lazaro D, Adams DP, Monserró-Vilaró A, Fernandez-Lazaro CI. Effects of *Withania somnifera* (Ashwagandha) on Hematological and Biochemical Markers, Hormonal Behavior, and Oxidant Response in Healthy Adults: A Systematic Review. *Curr. Nutr. Res*. 2023; 12 (3): 465–477. DOI: 10.1007/s13668-023-00481-0
- Pérez-Gómez J, Villafaina S, Adsuar JC, Merellano-Navarro E, Collado-Mateo D. Effects of Ashwagandha (*Withania somnifera*) on VO2max: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020; 12 (4): 1119. DOI: 10.3390/nu12041119
- Bonilla DA, Moreno Y, Gho C, Petro Y, Odrizola-Martínez A, Kreider RB. Effects of Ashwagandha (*Withania somnifera*) on Physical Performance: Systematic Review and Bayesian Meta-Analysis. *J Funct Morphol Kinesiol*. 2021; 6 (1): 20. DOI: 10.3390/jfmk6010020
- Rukstela A, Lafontant K, Helms E, Escalante G, Phillips K, Campbell BI. Bodybuilding Coaching Strategies Meet Evidence-Based Recommendations: A Qualitative Approach. *J. Funct. Morphol. Kinesiol*. 2023; 8 (2): 84. DOI: 10.3390/jfmk8020084
- Technical Regulation of the Customs Union TR TS (Russia) 021/20110 food safety [Electronic resource]. Access mode: <https://docs.cntd.ru/document/902320560>
- Dickson K, Yeung CA. PRISMA 2020 updated guideline. *Br. Dent. J.* 2022; 232 (11): 760–761. DOI: 10.1038/s41415-022-4359-7

Сведения об авторах

Мирошников Александр Борисович, д.б.н., доцент, проф. кафедры спортивной медицины, декан факультета адаптивной физической культуры, рекреации и туризма¹. E-mail: benedikt116@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4030-0302

Рыбакова Полина Денисовна, аналитик отдела спортивной нутрициологии². E-mail: rybakova.poly@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-1165-6518

Антонов Алексей Геннадьевич, аналитик отдела спортивной нутрициологии². E-mail: alexantonovk@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3409-4485

¹ ФГБОУ ВО «Российский университет спорта «ГЦОЛИФК»», Москва, Россия

² ГКУ города Москвы «Центр спортивных инновационных технологий и подготовки сборных команд» Департамента спорта города Москвы, Москва, Россия

Автор для переписки: Рыбакова Полина Денисовна.
E-mail: rybakova.poly@yandex.ru

Для цитирования: Мирошников А.Б., Рыбакова П.Д., Антонов А.Г. Лекарственное повреждение печени, вызванное приемом («биологически активной добавкой») Ашваганды: систематический обзор отчетов о случаях. *Медицинский алфавит*. 2024; (16): 83–87. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-16-83-87>

- McHugh ML. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochem. Med. (Zagreb)*. 2012; 22 (3): 276–82.
- Howick J, Chalmers I, Glasziou P et al. Background document: explanation of the 2011 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) levels of evidence. University of Oxford, Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford, UK. 2011.
- Murad MH, Sultan S, Haffar S, Bazerbachi F. Methodological quality and synthesis of case series and case reports. *BMJ Evid-Based Med*. 2018; 23: 60–63. DOI: 10.1136/bmjebm-2017-110853
- Suryawanshi G, Abdallah M, Thomson M, Desai N, Chauhan A, Lim N. Ashwagandha-Associated Acute Liver Failure Requiring Liver Transplantation. *Am. J. Ther*. 2023; 30 (1): e80–e83. DOI: 10.1097/MJT.0000000000001466
- Weber S, Gerbes AL. Ashwagandha-Induced Liver Injury: Self-Reports on Commercial Websites as Useful Adjunct Tools for Causality Assessment. *Am. J. Gastroenterol*. 2021; 116 (10): 2151–2152. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001369
- Inagaki K, Mori N, Honda Y, Takaki S, Tsuji K, Chayama K. A case of drug-induced liver injury with prolonged severe intrahepatic cholestasis induced by ashwagandha. *Kanzo*. 2017; 58 (8). DOI: 10.2957/kanzo.58.448
- Rattu Mohammad, Maddock Eric, Espinosa James, Lucerna Alan, Bhatnagar Neeharika. An Herbal Liver Effect: Ashwagandha-Induced Hepatotoxicity. *Stratford Campus Research Day*. 2022; 14.
- Vazirani S. Supplements Are Not a Synonym for Safe: Suspected Liver Injury From Ashwagandha. *Federal Practitioner*. 2023; 40 (9). DOI: 10.12788/fp.0409
- Wayman C, Halterman T. S3229 A Case of Cholestatic Drug-Induced Liver Injury After Ashwagandha Root Supplementation. *The American Journal of Gastroenterology*. 2022; 117 (103): e2062. DOI: 10.14309/01.ajg.0000869556.43701.6b
- Tóth M, Benedek AE, Longrich T, Seitz HK. Ashwagandha-induced acute liver injury: A case report. *Clin. Case. Rep*. 2023; 11 (3): e7078. DOI: 10.1002/ccr3.7078
- Lubarska M, Hatašinski P, Hryhorowicz S, Mahadea DS, Lykowska-Szuber L, Eder P, Dobrowolska A, Krela-Kazmierczak I. Liver Dangers of Herbal Products: A Case Report of Ashwagandha-Induced Liver Injury. *Int. J. Environ. Res. Public. Health*. 2023; 20 (5): 3921. DOI: 10.3390/ijerph20053921
- Ireland PJ, Hardy T, Burt AD, Donnelly MC. Drug-induced hepatocellular injury due to herbal supplement ashwagandha. *J. R. Coll. Physicians Edinb*. 2021; 51 (4): 363–365. DOI: 10.4997/JRCPE.2021.409
- Philips CA, Valsan A, Theruvath AH, Ravindran R, Oommen TT, Rajesh S, Bishnu S, Augustine P. Liver Research Club India. Ashwagandha-induced liver injury-A case series from India and literature review. *Hepatol. Commun*. 2023; 7 (10): e0270. DOI: 10.1097/HJC.9.0000000000000270
- Kumar S, Pal B, Sahu SK, Prabhakar PK, Tewari D. Adverse events of clenbuterol among athletes: a systematic review of case reports and case series. *Int J. Legal. Med*. 2023; 137 (4): 1023–1037. DOI: 10.1007/s00414-023-02996-1
- Ali Sajjad M, J. Suresh M, Sanchez-Cruz J, Anand C. S2976 Cry Me a Liver: Ashwagandha Induced Liver Toxicity. *The American Journal of Gastroenterology*. 2022; 117 (103): p e1931. DOI: 10.14309/01.ajg.0000868544.04043.1e
- Bokan G, Glamočanin T, Mavija Z, Vidović B, Stojanović A, Björnsson ES, Vučić V. Herb-Induced Liver Injury by Ayurvedic Ashwagandha as Assessed for Causality by the Updated RUCAM: An Emerging Cause. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023; 16 (8): 1129. DOI: 10.3390/ph16081129
- Björnsson HK, Björnsson ES, Avula B, Khan IA, Jonasson JG, Ghabril M, Hayashi PH, Navarro V. Ashwagandha-induced liver injury: A case series from Iceland and the US Drug-Induced Liver Injury Network. *Liver Int*. 2020; 40 (4): 825–829. DOI: 10.1111/liv.14393
- Gnecchi J, Baher H, Briones BM, Poordad F. S2939 Ashwagandha Toxicity: A Rare Case of Drug Induced Liver Injury (DILI). *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2022; 117 (103): e1910–1. DOI: 10.14309/01.ajg.0000868396.87202.1b
- Woo SM, Davis WD, Aggarwal S, Clinton JW, Kiparizoska S, Lewis JH. Herbal and dietary supplement induced liver injury: Highlights from the recent literature. *World J. Hepatol*. 2021; 13 (9): 1019–1041. DOI: 10.4254/wjh.v13.i9.1019
- Ballotin VR, Bigarella LG, Brandão ABM, Balbinot RA, Balbinot SS, Soldara J. Herb-induced liver injury: Systematic review and meta-analysis. *World J. Clin. Cases*. 2021; 9 (20): 5490–5513. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i20.5490
- Başaran N, Paşli D, Başaran AA. Unpredictable adverse effects of herbal products. *Food Chem Toxicol*. 2022; 159: 112762. DOI: 10.1016/j.fct.2021.112762
- Karousatos CM, Lee JK, Braxton DR, Fong TL. Case series and review of Ayurvedic medication induced liver injury. *BMC Complement Med Ther*. 2021; 21 (1): 91. DOI: 10.1186/s12906-021-03251-z
- Devarbhavi H, Aithal G, Treepersersuk S, Takikawa H, Mao Y, Shasthry SM, Hamid S, Tan SS, Philips CA, George J, Jafri W, Sarin SK. Asia Pacific Association of Study of Liver. Drug-induced liver injury: Asia Pacific Association of Study of Liver consensus guidelines. *Hepatol. Int*. 2021; 15 (2): 258–282. DOI: 10.1007/s12072-021-10144-3
- Smith SJ, Lopresti AL, Fairchild TJ. Exploring the efficacy and safety of a novel standardized ashwagandha (*Withania somnifera*) root extract (Witholytin®) in adults experiencing high stress and fatigue in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Psychopharmacol*. 2023; 37 (11): 1091–1104. DOI: 10.1177/02698811231200023
- Lammer C, Einarsson S, Saha C, Niklasson A, Björnsson E, Chalasani N. Relationship between daily dose of oral medications and idiosyncratic drug-induced liver injury: search for signals. *Hepatology*. 2008; 47 (6): 2003–9. DOI: 10.1002/hep.22272
- Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG, Moher D, Sox H, Riley D: CARE Group*. The CARE Guidelines: Consensus-based Clinical Case Reporting Guideline Development. *Glob. Adv. Health Med*. 2013; 2 (5): 38–43. DOI: 10.7453/gahmj.2013.008

Статья поступила / Received 06.06.24
Получена после рецензирования / Revised 28.06.24
Принята в печать / Accepted 05.07.24

About authors

Miroshnikov Alexander B., Dr Bio Sci, associate professor, professor of Dept of Sports Medicine, dean of the Faculty of Adaptive Physical Culture, Recreation and Tourism¹. E-mail: benedikt116@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4030-0302

Rybakova Polina D., analyst at the Sports Nutrition Dept². E-mail: rybakova.poly@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-1165-6518

Antonov Alexey G., analyst at the Sports Nutrition Dept². E-mail: alexantonovk@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3409-4485

¹ Russian University of Sports "GTSOLIFK", Moscow, Russia

² Center for Sports Innovative Technologies and training of National Teams, Moscow, Russia

Corresponding author: Rybakova Polina D. E-mail: rybakova.poly@yandex.ru

For citation: Miroshnikov A.B., Rybakova P.D., Antonov A.G. Drug-induced liver injury caused by Ashwagandha "supplementation": a systematic review of case reports. *Medical alphabet*. 2024; (16): 83–87. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-16-83-87>