

Журнал включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК
При Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации

МЕДИЦИНСКИЙ ОППОНЕНТ



WWW.PROFFOPPONENT.RU

1.2022

ISSN: 2619-0001 (PRINT)
ISSN 2713-0444 (ONLINE)

АКАДЕМИК РАН ВИКТОР АЛЕКСАНДРОВИЧ ТУТЕЛЬЯН

ЗНАНИЯ И КУЛЬТУРА — ОСНОВНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ЗДОРОВЬЯ

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

ЛЕЧЕБНАЯ РОЛЬ КЛЕТОК ГРУДНОГО МОЛОКА

ЭНТЕРОСОРБЕНТЫ В ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

ГИПЕРУРИКЕМИЯ И ИНДЕКС МАССЫ ТЕЛА

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ДИСЛИПОПРОТЕИНЕМИИ

ОЖИРЕНИЕ И ПИТАНИЕ

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ



ДИЕТОЛОГИЯ. ПЕДИАТРИЯ. ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

6–8 АПРЕЛЯ 2022 ГОДА

XXVIII

ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
И СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ВЫСТАВОЧНОЙ ЭКСПОЗИЦИЕЙ

АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ В ЭПИЦЕНТРЕ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ ОТ МЕНАРХЕ ДО МЕНОПАУЗЫ



Председатели Конгресса:



Заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, профессор, д.м.н., Директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФППОВ Первого Московского Государственного Медицинского Университета им. И.М. Сеченова.

Г.Т. Сухих



Заслуженный деятель науки РФ, профессор, д.м.н. Руководитель научно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, президент Международной общественной организации «Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии» и Российского общества по контрацепции.

В.Н. Прилепская



Организаторы Конгресса:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Общероссийская общественная организация «Российское общество по контрацепции»
- Международная общественная организация «Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии»

При участии

- Европейского общества по контрацепции и репродуктивному здоровью (ESC)
- Европейской федерации по кольпоскопии и патологии нижнего отдела генитального тракта (EFC)



Место проведения:

Москва, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (ул. Академика Опарина, д.4)



Участие бесплатное, требуется регистрация

Подробная информация на сайте
www.medievent.ru



По вопросам спонсорского участия

Ранская Светлана

e-mail: pro_1@medievent.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (108)
моб.: +7 (926) 610-23-74

Регистрация участников:

Скибин Николай

e-mail: reg@medievent.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (111)
моб.: +7 (929) 646-51-66

Аккредитация СМИ

Пронина Ирина

e-mail: pr@medievent.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (125)
моб.: +7 (926) 611-23-59



Конгресс-оператор:

ООО «МЕДИ Ивент»
Тел.: +7 (495) 721-88-66
E-mail: mail@medievent.ru

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ / РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Авад З., д.м.н., профессор (Каир, Египет)
Авдеев С.Н., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Адамян Л.В., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Акимян В.Г., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Акуд М., д.м.н., профессор (Бостон, США)
Алексеева Е.И., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Анциферов М.Б., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Аполихин О.И., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва)
Аполихина И.А., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Арутюнов Г.П., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Ашрафян Л.А., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Балаболкин И.И., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Баранов А.А., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Боровик Т.Э., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Брико Н.И., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Валента Р., д.м.н., профессор (Вена, Австрия)
Вольф Ф.В., д.м.н., профессор, (Регенсбург, Германия)
Горелов А.В., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Готье С.В., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Дженкинс Р.Л., д.м.н., профессор (Бостон, США)
Ди Ренцо Дж.К., д.м.н., профессор (Перуджа, Италия)
Долгушина Н.В., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Драпкина О.М., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Захарова И.Н., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Ильина Н.И., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Индолфи Дж., д.м.н., профессор (Флоренция, Италия)
Колесников С.И., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Краснопольский В.И., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Курцер М.А., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Кучма В.Р., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Лобзин Ю.В., академик РАН, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Маев И.В., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Мартин Б., д.м.н., профессор (Огайо, США)
Назарова Н.М., д.м.н. (Москва, Россия)
Ненашева Н.М., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Никифоров В.С., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Остроумова О.Д., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Пампура А.Н., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Попов Т., д.м.н., профессор (София, Болгария)
Прилепская В.Н., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Райсман Я., д.м.н., профессор (Амстелвин, Голландия)
Румянцев А.Г., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Сайганов С.А., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Стародубов В.И., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Стукус Д., д.м.н., профессор (Огайо, США)
Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Тутельян В.А., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Фисенко А.П., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Хаитов М.Р., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Хаитов Р.М., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Хохлова С.В., д.м.н. (Москва, Россия)
Хубутия М.Ш., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Чазова И.Е., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Чуланов В.П., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Чучалин А.Г., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Шестакова М.В., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Шляхто Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Эберт А., д.м.н., профессор (Берлин, Германия)
Эльгер К., д.м.н., профессор (Бонн, Германия)
Юренева С.В., д.м.н. (Москва, Россия)
Ющук Н.Д., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Яцык С.П., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)

Главные редакторы

Г.Т. Сухих, д.м.н., профессор, акад. РАН (Москва, Россия)
А.П. Фисенко, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Р. Валента, д.м.н., профессор (Вена, Австрия)

Технический редактор

А.А. Краснова

Редактор-корректор

М.В. Соколова

Дизайн и верстка

Б.Д. Шульгин

Учредитель и издатель

ООО «Оппонент»



Генеральный директор

В.С. Романов

Главный редактор издательства

С.В. Камзолова, д.м.н.

Адрес редакции

109028, Москва, ул. Земляной Вал, 50а, стр. 4.

Тел./факс: +7 (495) 663-39-00.

<http://www.proffopponent.ru>

E-mail: proffopponent@mail.ru

Подписка

Подписной индекс по объединенному каталогу «Пресса России»: 79620.

Подписка в редакции: gedorponent@mail.ru.

Научно-практический рецензируемый журнал «Медицинский оппонент», выходит 4 раза в год, поднимает проблемы клинической медицины в России и за рубежом, способствует продвижению отечественного здравоохранения в мировом пространстве и освещению инновационных разработок и методик. Входит в перечень рецензируемых научных изданий Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата или доктора наук.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Свидетельство о регистрации средства массовой информации: ПИ № ФС77-72419 от 28.02.2018.

Журнал является научным изданием для врачей, поэтому на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 № 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию».

При перепечатке материалов ссылка на журнал «Медицинский оппонент» обязательна.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения ООО «Оппонент».

Ответственность за содержание рекламных материалов несут рекламодатели.

Ответственность за достоверность приведенных сведений, за наличие данных, не подлежащих открытой публикации, и точность информации по цитируемой литературе несут авторы. Позиция редакции может не совпадать с мнением автора.

Материалы, переданные в редакцию, не возвращаются, рецензируются.

Требования к оформлению статей размещены на сайте www.proffopponent.ru.

ISSN: 2619-0001 (Print)
2713-0444 (Online)

Журнал включен с 2018 года в Российский индекс научного цитирования, импакт-фактор за 2 года — 0,800.

Все права защищены. 2022 г.

Дата выхода журнала: февраль — март 2022 г.

Тираж — 35 000 экз.

© ООО «Оппонент», 2022

Editors-in-Chief

G.T. Sukhikh, PhD, professor, acad. RAS (Moscow, Russia)
A.P. Fisenko, PhD, professor (Moscow, Russia)
R. Valenta, PhD, professor (Vienna, Austria)

Technical Editor

A.A. Krasnova

Editor-proofreader

M.V. Sokolova

Design and Layout

B.D. Shulgin

Publishing House

000 «Opponent»



CEO

V.S. Romanov

Editor-in-Chief of the publishing house

S.V. Kamzolova, PhD

Editorial Office

109028, Ul. Zemlianoi Val, 50a, b. 4, Moscow.
Tel./fax: +7 (495) 663-39-00.
<http://www.proffopponent.ru>
E-mail: proffopponent@mail.ru

Subscribe

Pressa Rossii catalogue index: 79620.
Editorial: redopponent@mail.ru.

The scientific and practical journal «Medical Opponent», published 4 times a year, covers the problems of clinical medicine in Russia and abroad, makes the promotion of domestic medicine in the world and highlights innovative developments and methods.

The journal has been included in the «List of leading reviewed scientific editions, in which the basic scientific results of dissertations on competition of scientific degrees of candidate or doctors of sciences should be published» according to decision of Presidium of the Higher Certifying Commission on the Ministry of Science and higher education of the Russian Federation.

The journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information, Technology and Mass Media (Roskomnadzor).
Series PI No. FS77-72419, February 28, 2018.
This journal is included in Russian Science Citation Index (RSCI).

The point of view of the authors may not coincide with the opinion of the editorial board.

No part of this issue may be reproduced without permission of the 000 «Opponent».

At a reprint of materials the link on journal «Medical Opponent» is mandatory.

Advertisers are responsible for the content of advertisements.

Authors are responsible for reliable information, for the availability of data are not subject to open publication, and accuracy of information of the cited literature.

The editorial standpoint may not correspond with authors' opinions.

All incoming manuscripts are subject to review.

Editors do not correspond with authors, whose articles are considered unsuitable for the publication. Materials sent to the editor will not be returned, will be reviewed.

Requirements for articles formatting are posted on the website www.proffopponent.ru.

ISSN: 2619-0001 (Print)

2713-0444 (Online)

In the Russian Science Citation Index since 2018.
Impact Factor: 0,800

All rights reserved. 2022.

Date of Issue February — March 2022.

Printing — 35 000 copies.

© 000 «Opponent», 2022

EDITORIAL BOARD / EDITORIAL COUNCIL

Awad Z., PhD, professor (Cairo, Egypt)
Avdeev S.N., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Adamyán L.V., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Akimkin V.G., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Akoad M., PhD, professor (Boston, USA)
Aleksheeva E.I., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Antsiferov M.B., PhD, professor (Moscow, Russia)
Apolikhin O.I., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Apolikhina I.A., PhD, professor (Moscow, Russia)
Arutyunov G.P., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Ashrafyan L.A., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Balabolkin I.L., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Baranov A.A., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Borovik T.E., PhD, professor (Moscow, Russia)
Brico N.I., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Valenta R., PhD, professor (Vienna, Austria)
Wolf F.W., PhD, professor (Regensburg, Germany)
Gorelov A.V., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Gotye S.V., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Jenkins R.L., PhD, professor (Boston, USA)
Di Renzo G.C., PhD, professor (Perugia, Italy)
Dolgushina N.V., PhD, professor (Moscow, Russia)
Drapkina O.M., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Zaharova I.N., PhD, professor (Moscow, Russia)
Ilina N.I., PhD, professor (Moscow, Russia)
Indolfi G., PhD, professor (Florence, Italy)
Kolesnikov S.I., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Krasnopolskiy V.I., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Kurtser M.A., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Kuchma V.R., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Lobzin Yu.V., acad. RAS, PhD, professor (St. Petersburg, Russia)
Maev I.V., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Martin B., PhD, professor (Ohio, USA)
Nazarova N.M., PhD (Moscow, Russia)
Nenasheva N.M., PhD, professor (Moscow, Russia)
Nikiforov V.S., PhD, professor (St. Petersburg, Russia)
Ostroumova O.D., PhD, professor (Moscow, Russia)
Pampura A.N., PhD, professor (Moscow, Russia)
Popov T., PhD, professor (Sohpia, Bulgaria)
Prilepskaya V.N., PhD, professor (Moscow, Russia)
Reisman Y., PhD, professor (Amstelveen, Holland)
Rumyantsev A.G., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Saiganov S.A., PhD, professor (St. Petersburg, Russia)
Serov V.N., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Starodubov V.I., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Stukus D., PhD, professor (Ohio, USA)
Sukhikh G.T., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Tutelyan V.A., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Fisenko A.P., PhD, professor (Moscow, Russia)
Khaitov M.R., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Khaitov R.M., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Khokhlova S.V., PhD (Moscow, Russia)
Khubutia M.Sh., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Chazova I.E., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Chulanov V.P., PhD, professor (Moscow, Russia)
Chuchalin A.G., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Shestakova M.V., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Shlyakhto E.V., acad. RAS, PhD, professor (St. Petersburg, Russia)
Ebert A., PhD, professor (Berlin, Germany)
Elger K., PhD, professor (Bonn, Germany)
Yureneva S.V., PhD (Moscow, Russia)
Uschuk N.D., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Yatsik S.P., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)

ОТ РЕДАКЦИИ

5 А.П. Фисенко

ГЛАВНЫЙ ОППОНЕНТ

ИНТЕРВЬЮ, МНЕНИЯ, ПРОБЛЕМЫ, БИОГРАФИИ

6–12 **Знания и культура — основные компоненты здоровья**

В.А. Тутельян, С.В. Камзолова

ПЕРСПЕКТИВА

НОВЫЕ ОТКРЫТИЯ, ИССЛЕДОВАНИЯ, РЕШЕНИЯ

13–18 **Питание, нутригенетика и нутригеномика при воспалительных заболеваниях кишечника у детей**

С.Г. Макарова, А.П. Фисенко, И.Г. Гордеева, А.С. Потапов, А.М. Лебедева

19–23 **Клетки грудного молока и их роль в развитии ребенка**

И.И. Рюмина, С.Г. Грибакин, О.Б. Ладодо

ДОКАЗАНО И ПОКАЗАНО

НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ МЕДИЦИНСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

24–31 **Течение коморбидной патологии при ожирении у детей**

Е.В. Павловская, Т.В. Строкова, Н.Н. Таран, А.И. Зубович

32–38 **Об ограничениях в применении мелкодисперсных энтеросорбентов**

О.О. Новиков, Е.Т. Жилиякова, Л.В. Золотарева, М.Ю. Новикова, А.В. Бондарев

КЛИНИЧЕСКИЙ ВЫБОР

НАЗНАЧЕНИЯ, ДИАГНОСТИКА

39–43 **Изменение показателей перекисного окисления липидов на фоне комплексного лечения сахарного диабета 2-го типа**

Х.Х. Шарафетдинов, О.А. Плотникова, В.В. Пилипенко,
Р.И. Алексеева, В.А. Алексеев, Ю.В. Фролова

АКТУАЛЬНЫЙ ВОПРОС

МНЕНИЯ, ОБСУЖДЕНИЯ, ВЕРСИИ

44–51 **Современные вопросы фармакогнозии: возвращение «забытых» лекарственных растений**

О.О. Новиков, Е.И. Саканян, Д.И. Писарев, Е.Т. Жилиякова, К.М. Саканян,
М.Ю. Новикова, А.Ю. Малютина, С. Лазар

QUANTUM SATIS

ПРОВЕРЕНО НА ПРАКТИКЕ

52–60 **Биомаркеры дисфункциональных изменений липопротеинов высокой плотности**

Т.Н. Короткова, И.В. Ворожко

61–64 **Гиперурикемия у мужчин и женщин в зависимости от индекса массы тела**

Е.А. Бурляева, Е.Л. Оганесянц, Т.А. Прунцева, Т.Н. Короткова, М.М. Семенов

EDITORIAL

5 A.P. Fisenko

MAIN OPPONENT

INTERVIEWS, OPINIONS, DISCUSSIONS, BIOGRAPHIES

6–12 **Knowledge and culture are the basic components of health**
V.A. Tuteljan, S.V. Kamzolova

PERSPECTIVE

NEW OPENINGS, RESEARCH, SOLUTIONS

13–18 **Nutrition, nutrigenetics and nutrigenomics
in inflammatory bowel diseases in children**
S.G. Makarova, A.P. Fisenko, I.G. Gordeeva, A.S. Potapov, A.M. Lebedeva

19–23 **Breast milk cells and their role in Infant's development**
I.I. Ryumina, S.G. Gribakin, O.B. Ladodo

PROVEN AND PROVED

SCIENTIFIC EVIDENCE OF MEDICAL INTERVENTIONS

24–31 **The course of comorbid pathology in obesity in children**
E.V. Pavlovskaya, T.V. Strokova, N.N. Taran, A.I. Zubovich

32–38 **Limitations in the use of fine enterosorbents**
O.O. Novikov, E.T. Zhilyakova, L.V. Zolotareva, M.Yu. Novikova, A.V. Bondarev

CLINICAL CHOICE

APPOINTMENTS, DIAGNOSTICS

39–43 **Change of lipid peroxidation indicators on the background
of complex treatment of type 2 diabetes mellitus**
Kh.Kh. Sharafetdinov, O.A. Plotnikova, V.V. Pilipenko, R.I. Alekseeva,
V.A. Alekseev, Yu.V. Frolova

ACTUAL QUESTION

OPINIONS, DISCUSSIONS, VERSIONS

44–51 **Modern issues of pharmacognosy: the return of «forgotten» medicinal plants**
O.O. Novikov, E.I. Sakanyan, D.I. Pisarev, E.T. Zhilyakova, K.M. Sakanyan,
M.Yu. Novikova, A.Yu. Maliutina, S. Lazar

QUANTUM SATIS

TESTED IN PRACTICE

52–60 **Biomarkers of dysfunctional changes of high-density lipoproteins**
T.N. Korotkova, I.V. Vorozhko

61–64 **Hyperuricemia in men and women dependent on body mass index**
E.A. Burlyaeva, E.L. Oganesyants, T.A. Prunceva, T.N. Korotkova, M.M. Semenov

Уважаемые коллеги!

Настоящий выпуск журнала «Медицинский оппонент» посвящен главным основам формирования здоровья — диетологии, гастроэнтерологии, влиянию нутригеномики, кишечной микробиоты и клеточного состава биологических сред человека на развитие и формирование различных патологических состояний. Давно известно, что грудное молоко обладает нутритивными и иммунологическими свойствами, однако исследование живых клеток в его составе, учитывая их воздействие на физическое и нейрочувствительное развитие, открывает возможности лечения некоторых заболеваний как у младенцев, так и у взрослых. В материалах номера представлены новые данные о влиянии липопротеинов высокой плотности не только на увеличение макрофагального оттока холестерина, но и на снижение биодоступности эндотелиального оксида азота при ишемической болезни сердца. Ожирение и сахарный диабет сегодня также в центре внимания наших авторов.

Детство — самый благоприятный период для формирования здорового человека и здоровой нации. Поэтому наравне с исследователями в области нутригеномики и нутрицевтики, гастроэнтерологами и диетологами в подготовке этого номера принимали участие ведущие педиатры и неонатологи. Задача матери — не только дать жизнь ребенку, но и заложить правила пищевого и психоэмоционального поведения. В настоящем выпуске опубликованы статьи о правильном применении энтеросорбентов, о гиперурикемии, о формировании кишечной микробиоты, о влиянии



нутригеномики на развитие внутренней патологии. Об этом и о многом другом читайте в интервью академика РАН В.А. Тутельяна.

От редакции и всей врачебной аудитории поздравляем Виктора Александровича, энергичного человека, деятельного ученого, с юбилеем и желаем ему крепкого здоровья, благополучия и покорения новых вершин во благо российской науки. А вам, дорогие коллеги, — стабильности, профессионализма и спокойствия в любых сложных ситуациях!

**Андрей Петрович Фисенко,
профессор, главный редактор**

Знания и культура — основные компоненты здоровья

К 80-летию академика РАН Виктора Александровича Тутельяна

Интервью с академиком РАН, д.м.н., профессором Виктором Александровичем Тутельяном, ученым с мировым именем в области биохимии, физиологии и гигиены питания, талантливым организатором научной медицинской сферы, заслуженным деятелем науки РФ, лауреатом премии Правительства Российской Федерации, научным руководителем Федерального исследовательского центра (ФИЦ) питания, биотехнологии и безопасности пищи.

В.А. Тутельян родился 8 февраля 1943 года в Москве. В 1965-м окончил 1-й Московский медицинский институт. Защитил кандидатскую («Роль ферментов лизосом в процессе адаптации к характеру питания», 1968) и докторскую диссертации («Ферментная характеристика лизосом и ее изменения под влиянием алиментарных и токсических факторов», 1977).

С 1976 года по настоящее время — заведующий лабораторией энзимологии питания Научно-исследовательского института питания. В 1980–2000 гг. — заместитель директора по научной работе. В 2000–2016 гг. — директор Института питания РАМН. С 2016 года по настоящее время — научный руководитель Федерального исследовательского центра питания, биотехнологии и безопасности пищи. В 2015–2017 гг. — исполняющий обязанности академика-секретаря отделения медицинских наук РАН. В настоящее время — заместитель академика-секретаря отделения медицинских наук РАН, руководитель секции профилактической медицины, член Президиума РАН. С 2019 года — член Высшей аттестационной комиссии при Минобрнауки России. Эксперт Всемирной организации здравоохранения по безопасности пищи. Главный редактор научного журнала «Вопросы питания» и член редколлегий 21 научного издания, в том числе рецензируемого журнала «Медицинский оппонент».

Под руководством и при непосредственном участии В.А. Тутельяна в России была восстановлена диетологическая сеть, и теперь в большинстве поликлиник страны открыты центры здоровья, где можно получить консультацию врача-диетолога; создана современная законодательная, нормативная и методическая база в области обеспечения качества и био- и нанобезопасности пищевых продуктов; разработаны и утверждены в установленном порядке Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации (2008, 2021). В сфере высоких медицинских технологий под его началом разработана и внедрена в клиническую практику трехуровневая система диагностики нарушений пищевого статуса и оценки риска развития алиментарно-зависимых заболеваний. При участии академика разработано более 50 стандартов лечебного питания при наиболее распространенных заболеваниях. Под его руководством внедрено в производство свыше 300 новых видов специализированных продуктов диетического лечебного и профилактического питания, а также около 200 видов пищевых продуктов для питания здоровых и больных детей.

В.А. Тутельян является автором и соавтором более 800 научных трудов, в т. ч. монографий, руководств, методических рекомендаций и др. Под его научным руководством и при консультировании выполнено и защищено свыше 70 докторских и кандидатских диссертаций.

При участии В.А. Тутельяна разработаны образовательные программы в области здорового и лечебного питания, которые включены в государственный образовательный стандарт послеузовской профессиональной переподготовки.

Беседовала главный редактор журнала «Медицинский оппонент» д.м.н. С.В. Камзолова

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Тутельян В.А., Камзолова С.В. Знания и культура — основные компоненты здоровья. Медицинский оппонент. 2022; 1 (17): 6–12.



Knowledge and Culture Are the Basic Components of Health

To the 80th Anniversary of Academician of the RAS Victor Aleksandrovich Tuteljan

Interview with Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Full Professor Victor Aleksandrovich Tuteljan, a world-known scientist in the field of biochemistry, physiology and nutrition hygiene, a talented facilitator in scientific medical sphere, Honored Scientist of the Russian Federation, laureate of the Russian Federation Government Prize, scientific director of the Federal Research Center (FRC) of Nutrition, Biotechnology and Food Safety.

V. A. Tuteljan was born on February 8, 1943, in Moscow. In 1965 he graduated from the 1st Moscow Medical Institute. He defended his PhD thesis («The role of lysosome enzymes in the process of adaptation to the nature of nutrition», 1968) and doctoral thesis («Enzyme characteristics of lysosomes and its changes under the influence of alimentary and toxic factors», 1977).

From 1976 to present, he has been the head of the Laboratory of Nutrition Enzymology at the Nutrition Research Institute. From 1980 to 2000 he was Deputy Director for scientific work. From 2000–2016 — Director of the Institute of Nutrition of the Russian Academy of Medical Sciences. From 2016 to the present — scientific head of the Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety. In 2015–2017 — Acting Academician-Secretary of the Department of Medical Sciences of the Russian Academy of Sciences. Currently he is Deputy Academician-Secretary of the Department of Medical Sciences of the Russian Academy of Sciences, head of the section of preventive medicine, member of the Presidium of the Russian Academy of Sciences. Since 2019 — member of the Higher Attestation Commission under the Ministry of Education and Science of Russia. World Health Organization expert on food safety. Editor-in-chief of the scientific journal «Nutrition Issues» and member of the editorial boards of 21 scientific journals.

Under V. A. Tuteljan's guidance and with his direct participation, a nutritional network was restored in Russia, and now most polyclinics in the country have health centers where one can get a consultation with a nutritionist; a modern legislative, regulatory and methodological base in the field of quality and bio- and nanosafety of food was created; Norms of physiological needs for energy and nutrients for different population groups in the Russian Federation (2008, 2021) were developed and approved in the appropriate manner. In the sphere of high medical technologies the three-level system for diagnostics of eating disorders and risk assessment of alimentary-dependent diseases was developed and introduced into clinical practice under his supervision. With the participation of the academician more than 50 standards of therapeutic nutrition for the most common diseases were developed. Under his leadership, over 300 new types of specialized dietary therapeutic and preventive nutrition products were introduced into production, as well as about 200 types of food products for healthy and sick children.

V. A. Tuteljan is the author and co-author of more than 800 scientific works, including monographs, guidelines, methodological recommendations, etc. Under his scientific supervision and under his advice more than 70 doctoral and candidate's theses were written and defended.

With the participation of V. A. Tuteljan educational programs in the field of healthy and therapeutic nutrition were developed and included in the state educational standard of postgraduate professional retraining.

Interviewed by the editor-in-chief of the journal «Medical Opponent» MD, S. V. Kamzolova

FOR CITATION: Tuteljan V. A., Kamzolova S. V. Knowledge and culture are the basic components of health. *Meditsinskiy opponent = Medical Opponent*. 2022; 1 (17): 6–12.

— Виктор Александрович, расскажите немного о себе, о Вашей семье.

— Я родился 8 февраля, в День науки, во время войны в Москве, в роддоме имени Грауэрмана, недоношенным, семимесячным. Весил всего два килограмма 300 граммов. Но к шести месяцам я уже

хорошо поправился. Из-за этого меня даже родные называли Черчиллем. (Смеется.) Вместе с мамой, двумя тетями и двоюродным братом мы жили в восьмикомнатной коммунальной квартире. Отца не застал — он погиб на фронте. Всего нас прожило около тридцати человек. Пользовались одной

ванной, одним туалетом. Но мы не роптали, жили весело. Моя тетя была врачом-окулистом. Она оказала на меня определенное влияние. Я часто бывал у нее в кабинете, смотрел, как она проверяет глазное дно, там я понял, что хочу иметь отношение к медицине. Окончив 313-ю школу, поступил в 1-й Московский медицинский институт.

— **Помните своих учителей?**

— На первом курсе я хотел стать хирургом, поэтому начал заниматься анатомией. Моим первым учителем был член-корреспондент РАМН Борис Александрович Никитюк, ученый-анатом, отец Дмитрия Борисовича Никитюка, который сейчас возглавляет ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи. Борис Александрович меня многому научил, сам он занимался наукой, реферативными журналами, медицинской библиотекой. Привозил черепа обезьянок из Сухуми, а мы с его женой по воскресеньям на Моховой их вываривали, очищали от мышечной ткани. Вонь, помню, стояла жуткая! Мы исследовали особенности роста костей. А в Зоологическом музее я изучал и измерял черепа разных животных. Моя первая научная работа была посвящена асимметрии нижней челюсти некоторых млекопитающих. Так что начальные шаги в медицине и увлечение наукой — это все заслуга Бориса Александровича.

На втором курсе началась биохимия, и в лабораторию на кафедру пришел профессор Алексей Алексеевич Покровский, молодежавый полковник. Увлеченный человек, он рассказывал, как врачи во время войны давали генералам ингибитор моноаминоксидазы, а это фенамин, фенатин, для того, чтобы военачальники не переставали работать даже ночью, когда шла какая-нибудь серьезная военная операция. Так я заинтересовался биохимией. Биохимическим кружком для студентов руководил А.А. Покровский, и я начал в нем работать. Алексей Алексеевич стал моим вторым, но главным учителем и в жизни, и в науке. В 1961 году его назначали директором Института питания на Погодинской улице. И тогда он сказал нам, кружковцам, что мы будем заниматься у него в лаборатории, оснащенной аминокислотным анализатором. На третьем курсе я был зачислен в Институт питания в качестве препаратора. Получал в те времена зарплату в размере 37 рублей, а также стипендию — 22 рубля. Все это было отмечено в трудовой книжке.

— **Чем Вы занимались в лаборатории института?**

— Я изучал активность ферментов карбоангидразы, протеолитические ферменты. К тому времени уже имел шесть публикаций в серьезных журналах. В 1963 году наш институт переехал в район Китай-города. Это была практически «военная операция». На наше здание тогда претендовала еще Военно-медицинская академия. Помню, как-то вечером я зашел в институт, а там сидели Алексей Алексеевич Покровский и замдиректора по АХЧ, бывший начальник охраны К.Е. Ворошилова Николай Михайлович Рыбкин. Они-то и сказали: «Все, у нас здание отбирают». При мне было принято историческое решение: за три дня весь

Создание специализированных продуктов лечебного и профилактического направления — это не только современная тенденция, но и генеральное направление



институт переехал на новое место. Мы заняли здание XVIII века, в котором до нас располагался Институт педиатрии. После переезда у меня не было даже стола, рабочего места. В подъезде я увидел большой бюст Сталина, который стоял на тумбе (все это оставил Институт педиатрии), и я «позаимствовал» ее у Иосифа Виссарионовича — взял, отмыл, поставил в помещении на третьем этаже, приладил поверхность из доски, разложил свои вещи.

Только мы обустроились в новом здании, как к нам приехала делегация во главе с Маршалом Советского Союза Иваном Баграмяном. Когда они все осмотрели, Иван Христофорович начал ругать своих подчиненных: «Почему вы мне докладывали, что это пустующее здание? Здесь институт работает». После этих слов маршал развернулся и ушел.

— **Здание старинное, как удалось его сохранить?**

— Да, это историческое место. Изначально здесь располагался Воспитательный дом. Здание неоднократно перестраивали, переделывали, но все же его первоначальный вид удалось сохранить. Рядом с нами находилась Академия медицинских наук СССР. Алексей Алексеевич Покровский был сначала членом Президиума АМН, а потом вице-президентом. В академии он находился постоянно, и я вместе с ним.

— **После окончания Первого мединститута распределение было не в Москву?**

— Я сразу поступил в аспирантуру. Всех аспирантов тогда на три месяца отправляли на целину.

Если человек будет есть меньше, то у него усилится дефицит микронутриентов. А это приводит к снижению адаптационного потенциала организма, его защитных сил



И я трудился врачом в Казахстане, в Астраханском районе, три месяца. Делал операции, принимал роды. Помню, у одной женщины открылось кровотечение, прибежала акушерка: «Доктор, что делать?» А я только после института, один на три села с населением три тысячи человек. Смело пошел к пациентке, почистил матку, достал послед, начал тампонировать. Но, как потом оказалось, надо было это делать с хлористым кальцием, а я вложил сухие тампоны... Но ничего, все прошло нормально. За время моей работы там было много разных случаев.

Когда я вернулся из Казахстана, пошел в аспирантуру. Как-то мы стояли с аспирантом из Второго меда рядом с институтом, к нам подошел профессор Покровский и сказал: «Все, теперь вы будете заниматься клеточной биохимией: один — митохондриями, другой — лизосомами». Я выбрал лизосомы, другой аспирант — митохондрии. Мы вместе на одних животных все изучали, выделяли, внедряли и осваивали в институте методы клеточного фракционирования с нуля. В 1968 году, в один день, мы с ним защитили кандидатские диссертации.

— Вы остались работать в Институте питания после аспирантуры...

— Я был сначала младшим, а затем старшим научным сотрудником. К сожалению, в 1976 году Алексея Алексеевича Покровского не стало. У него обнаружили злокачественное заболевание, и он быстро «сгорел». Я к нему каждый день приезжал в ЦКБ. 26 ноября ему стало уже совсем плохо, у него было очень плохое дыхание. Я тогда побежал в реанимацию, попросил врачей помочь. Но они мне сказали: «Оставь человека в покое, не мучай его, дай спокойно умереть». А я знал, что Алексею Алексеевичу должны были со дня на день вручить государственную награду. И я взял в реанимации перистальтический насос, провел интубацию, тогда он задышал спокойно. Утром 27 ноября, когда ему исполнилось 60 лет, я снова приехал к нему, зачитал заметку в газете «Правда» о том, что его наградили орденом Ленина, Алексей Алексеевич прослезился. 28 ноября профессор Покровский умер.

После его смерти я стал заведующим лабораторией, которой он руководил ранее. Директором Института питания потом назначили Валерия Андреевича Шатерникова. В 1980 году он предложил мне стать замдиректора по научной работе. И в течение двадцати лет я занимал эту должность. А в 2000 году меня назначили директором Института питания. Всего я здесь уже работаю, пройдя все ступеньки, 62-й год.

— Какие главные задачи тогда стояли перед Вами?

— Мы продолжали работать, ремонтировать здание института, выстраивать и поддерживать связь с Академией медицинских наук, Минздравом, Роспотребнадзором. Наш коллектив активно занимался фармакологическим направлением, принципиально новым. Мы, ученики профессора Покровского, написали книгу, в которой пища рассматривалась как источник фармакологически и биологически активных соединений. Алек-

Мы сейчас готовы составить максимально персонализированные, функциональные по содержанию пищевых продуктов рационы для конкретного человека ◆◆

сей Алексеевич изначально обозначил эту тему, а мы завершили его дело.

— Сейчас продолжаете заниматься этим направлением?

— Да. Как известно, пища — источник энергии, пищевых макроэлементов (белков, жиров и углеводов) и микроэлементов (витаминов, минеральных веществ и микроэлементов). В последние годы Институт питания акцентирует внимание на расшифровке механизма действия и метаболизма биологически активных соединений. Минорные компоненты пищи очень важны. Это экзогенные регуляторы метаболизма. И мы определяем адекватные уровни поступления биологически активных соединений, являясь в этом направлении лидерами мирового уровня.

— Можете обозначить главную общемировую проблему диетологии?

— Сейчас то время, когда мы находимся в конфронтации с природой. Мы резко снизили энерготраты. Чтобы рацион был полноценным по всем макро- и микроэлементам, человеку нужно потреблять 3 200–3 500 килокалорий в день. Это много, причем при низкой физической активности, которую мы наблюдаем сейчас у большинства наших современников, такое потребление приводит к избыточной массе тела, к ожирению. И поэтому для развитых стран, в том числе и для России, данная проблема является очень острой. Мы ее называем пандемией ожирения, которая приводит к атеросклерозу, ишемии, инфаркту миокарда, инсульту, сахарному диабету, остеопорозу. Это алиментарно-зависимые заболевания, болезни избыточного питания.

— В чем залог здорового питания и здоровья человека?

— Здоровое питание базируется на двух биологических законах, которые нельзя безнаказанно нарушать никому. Первый — это соответствие энергетической ценности (калорийности) рациона энерготратам человека. Сколько получил с пищей энергии, столько ее нужно потратить. Если человек будет расходовать больше, то доведет себя до истощения. Если меньше, то это грозит избыточной массой тела разной степени, нарушением липидного обмена, а в дальнейшем — возникновением разных заболеваний.

Второй закон — соответствие химического состава суточного рациона человека его физиологическим потребностям в пищевых и минорных биологически активных веществах.

— Сейчас люди стараются мало есть, чтобы быть стройными...

— Если человек будет есть меньше, то у него усилится дефицит микронутриентов. А это приводит к снижению адаптационного потенциала организма, его защитных сил. Мы не должны такого допускать. За адаптацию и ответ организма на неблагоприятные факторы окружающей среды химической и физической природы ответственны как раз ферментные системы антиоксидантной защиты. Их функциональная активность обеспечивается биологически активными соединениями, витаминами.

Сейчас мы стоим перед дилеммой: или есть меньше, чтобы быть изящными, красивыми, востребованными и не иметь последствий избыточной массы тела, или потреблять больше, чтобы восполнить дефицит микронутриентов.

— Институт питания участвует в решении этой проблемы?

— Наша основная задача на сегодняшний день — с помощью современных и инновационных технологий убрать из пищи лишний жир, сахар, соль, добавить туда витамины, микроэлементы, биологически активные соединения. Поэтому создание специализированных продуктов лечебного и профилактического направления — это не только современная тенденция, но и генеральное направление, которое мы разрабатываем совместно с представителями российской пищевой промышленности, с сельскохозяйственным комплексом.

— Питание как лечение может быть назначено индивидуально, не по общим рекомендациям?

— Мы сейчас готовы составить максимально персонализированные, функциональные по содержанию пищевых продуктов рационы для конкретного человека. Для этого нужно установить его потребности, определить химический состав продукции. Мы проводим исследования в этом направлении в институте. То есть каждый человек может к нам прийти, записаться на консультацию, и ему дадут рекомендации по составу рациона, удовлетворяющего его потребности, с учетом его особенностей.

— Можно ли только пищей корректировать потребности в энергии?

— Из традиционных продуктов составить полноценный рацион, адекватный нашим энергозатратам, практически невозможно. Для этого как раз и нужна специализированная продукция профилактического назначения, которая позволит при меньшей калорийности получить полный набор необходимых нам микронутриентов.

— Это напоминает питание для космонавтов или для тяжелоатлетов.

— Мы данным направлением тоже занимаемся. Это энтеральное питание. Когда нарушено какое-то звено в организме, наша задача — его обойти, чтобы доставить каждой клетке необходимое количество энергии: и пластического материала, и биологически активных компонентов.

— Значит ли это, что в недалеком будущем мы будем питаться в основном специализированными смесями, практически не используя продукты животного происхождения?

— Нет, такое будущее не для нас. Потому что еда — не лекарство, это часть нашей культуры, жизни. Где мы общаемся? За столом. Мы любим вкусно поесть, зачем себя лишать такой важнейшей компоненты? Так что для меня на первом месте — это традиционные продукты, на втором — специализированные, на третьем — лечебные и корректирующие.

— Назовите факторы здорового питания, на которые человек может влиять?

— Их три. Первый — это наш карман: за все надо платить. И на данный фактор мы не можем влиять. Второй — ассортимент продуктов. И вот здесь, косвенно создавая спрос, мы можем влиять на эту составляющую, чтобы люди потребляли то, что полезно и нужно. Третий компонент — уровень знаний человека, правильный выбор продукта и грамотное составление своего рациона. И это полностью наша с вами ответственность. Надо начинать с развития ребенка в утробе. Например, дефицит одного витамина — фолиевой кислоты — у будущей матери в первые дни беременности, когда закладывается нервная трубка, создает риск фатального дефекта для плода, который может повлечь за собой уродство или внутриутробную смерть. Мы обязаны донести подобную информацию до каждой женщины, они долж-

Еда — не лекарство, это часть нашей культуры, жизни



ны понимать, что несут ответственность за будущего малыша. Первые дни кормления грудью определяют здоровье или нездоровье ребенка на всю оставшуюся жизнь. Первые годы — 1 000 дней — самые главные для малыша. Когда ребенок формируется, его необходимо обеспечить абсолютно полноценным питанием, которое не должно зависеть от финансов. Это ответственность государства, федеральных органов власти, исполнителей на местах, а также врачей. Мы должны понимать, что дети — будущее нации. И если мы им что-то недодадим в начале их развития, то это может привести в дальнейшем к сокращению продолжительности жизни. Поэтому охрана детей, обеспечение их всем необходимым в нужном количестве и высокого качества — одна из первоочередных задач органов власти, и медицины, и сельскохозяйственного сектора, и агропромышленного комплекса, и СМИ, и самих граждан.

— Средств массовой информации?

— Конечно! Мы, ученые, врачи, знаем, что нужно человеку. А сфера ответственности СМИ — донести эту информацию до каждого.

Первые дни кормления грудью определяют здоровье или нездоровье ребенка на всю оставшуюся жизнь. Первые годы — 1 000 дней — самые главные для малыша



— Основные нарушения пищевого поведения россиян?

— Мы передаем сладкую и жирную пищу. А дальше — сахарный диабет, ожирение. Чуть ребенок захныкал, мама дает ему конфетку. Но не надо идти на поводу у малыша! Например, в Финляндии детям выдают всего по одной конфете один раз в неделю. И они не просят больше, их так приучили. А у нас в сбалансированные смеси для детского питания мамы умудряются добавлять сахар, так как, по их мнению, «будет вкуснее». Таким образом, взрослый уже извратил пищевые привычки малыша. Мы приучаем детей к сосискам, сарделькам, колбасам. А надо есть натуральные продукты: мясо, курицу, полезно все тушеное, вареное. В этом отношении следует поднимать уровень информированности населения.



Академик В.А. Тутельян и главный редактор издательства «Оппонент» д.м.н. С.В. Камзолова на Конгрессе диетологов и нутрициологов, Москва

— Что еще вызывает опасения?

— Неправильный, неразумный выбор продукции, отсутствие привычки читать, что написано на этикетках продуктов. Кроме того, для нашей страны актуальна проблема йододефицита. Поэтому для профилактики надо покупать йодированную соль. Не хватает нам также селена, цинка.

— А что Вы думаете о ГМО?

— ГМО и нанотехнологии — разработки нашего института. Более тщательно изученной продукции, чем продукты с ГМО, нет, это с точки зрения безопасности и для нас, и для будущих поколений. В России разрешено два десятка таких товаров. Благодаря технологии ГМО можно поднять урожайность, увеличить количество пищевой продукции. ГМО дает возможность ускоренными темпами приспособлять пищу к потребностям человека.

— Назовите самые главные задачи, которые сейчас стоят перед институтом?

— Это безопасность пищи, образовательные программы. На базе нашего института четыре кафедры: Первого, Второго, Третьего медов, Института постдипломного образования. Я ставлю образование на первое место, так как мы работаем на опережение, у нас накоплено достаточно знаний, чтобы ими делиться и с врачебным сообществом, и с населением посредством курсов, государственных программ, СМИ и т. д.

— Что можете посоветовать молодым врачам, чтобы стать такими же успешными, как Вы?

— Работать, работать и еще раз работать. Само это не приходит. Если постоянно трудишься — будет успех. Наука — та сфера, которая требует полного погружения и отдачи. Рассчитывать здесь на какие-то блага — неправильно. Врачебная и научная деятельность невысокооплачиваемая, поэтому в науку должны идти те, кому это интересно, кто понимает, что нужно быть на передовой позиции, владеть инновационными технологиями и подходами, создавать что-то новое. Это труд, тяжелый, кропотливый, ежедневный. И от многого приходится отказываться. Легких путей в науке нет. В этой сфере нельзя останавливаться.

— Ваши пожелания читателям журнала «Медицинский оппонент»?

— Желаю, чтобы Вас окружали такие же увлеченные люди, понимающие, что такое медицина, ее востребованность, нацеленность на благо человека и нации сегодня и в будущем. Знания и культура — это основные компоненты здоровья, а также отличительные черты вашей редакции. С журналом «Медицинский оппонент» мы с самого начала. И сегодня, и в будущем мы вместе продолжим поднимать уровень культуры, информировать врачей и население о методах здоровьесбережения, способствуя увеличению продолжительности жизни, активности граждан, их долголетию.

УДК 616.34

Питание, нутригенетика и нутригеномика при воспалительных заболеваниях кишечника у детей

С.Г. Макарова^{1,2}, д.м.н, А.П. Фисенко^{1,2}, д.м.н., профессор, И.Г. Гордеева¹, А.С. Потапов^{1,3}, д.м.н, профессор, А.М. Лебедева^{1,4}

¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, г. Москва, Россия

³ ФГАУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

⁴ ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Западная диета подразумевает активное использование в питании ультрапереработанных продуктов, а также с высоким содержанием рафинированного зерна, масла и сахара. Такой рацион ассоциируется с сокращением разнообразия кишечной микробиоты, что характерно для воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Риск развития язвенного колита (ЯК) повышается у лиц с высоким потреблением общего жира, жирных кислот омега-6 и мяса. Однако степень влияния средовых факторов, в том числе и питания, во многом зависит от генетических особенностей. В настоящее время существует консенсус в отношении того, что нет единой рекомендации и единого решения по поводу рациона для людей с ВЗК, однако необходим персонализированный подход. Цель настоящего обзора — рассмотреть влияние различных нутриентов и факторов питания на развитие и клиническую симптоматику ВЗК с позиции нутригенетики. В работе приведены современные данные о воздействии генов на метаболизм фруктозы и сахаров, растительной клетчатки, жиров и витамина А, а также на непереносимость лактозы, глютена, продуктов, содержащих олиго-, ди- и моносахариды, полиолы и др.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ПИТАНИЕ, ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА, ДЕТИ, НУТРИГЕНОМИКА, КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Макарова С.Г., Фисенко А.П., Гордеева И.Г. и соавт. Питание, нутригенетика и нутригеномика при воспалительных заболеваниях кишечника у детей. Медицинский оппонент. 2022; 1 (17): 13–18.

SUMMARY. The so-called Western diet implies the active use of ultra-processed foods, foods with a high content of refined grains, butter and sugar. Such a diet is associated with a reduction in the diversity of the intestinal microbiota, which is typical for IBD. The risk of developing UC increases in people with a high intake of total fat, omega-6 fatty acids and meat. However, the degree of influence of environmental factors, including nutrition, largely depends on genetic characteristics. Currently, there is a consensus that there is no single recommendation and a single solution regarding nutrition for people with IBD, but a personalized approach is needed. The purpose of this review is to consider the influence of various nutrients and nutritional factors on the development and clinical symptoms of IBD from the perspective of nutrigenetics. Modern data on the effect of genes on the metabolism of fructose and sugars, vegetable fiber, fats and vitamin A, as well as intolerance to lactose, gluten, products containing oligo-, di- and monosaccharides and polyols, etc. are presented.

KEYWORDS: NUTRITION, INFLAMMATORY BOWEL DISEASES, CHILDREN, NUTRIGENOMICS, INTESTINAL MICROBIOTA

FOR CITATION: Makarova S.G., Fisenko A.P., Gordeeva I.G. et al. Nutrition, nutrigenetics and nutrigenomics in inflammatory bowel diseases in children. *Meditsinskiy opponent = Medical Opponent*. 2022; 1 (17): 13–18.

UDC 616.34

Nutrition, Nutrigenetics and Nutrigenomics in Inflammatory Bowel Diseases in Children

S.G. Makarova^{1,2}, A.P. Fisenko^{1,2}, I.G. Gordeeva¹, A.S. Potapov^{1,3}, A.M. Lebedeva^{1,4}

¹ National Medical Research Center of Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

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

⁴ Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

Введение

Рост заболеваемости ВЗК в западных странах во многом объясняют «вестернизацией» нашего образа жизни [1], в том числе и изменением питания.

Под западной диетой (Western diet) [1, 2] подразумевают изменения в производстве продуктов питания и технологии, маркетинг, который обеспечивает легкий доступ городского населения к дешевым ультрапереработанным продуктам, а также с высоким содержанием рафинированного зерна, масла и сахара. Так, быстрый рост заболеваемости и распространенности ВЗК в некоторых частях Азии и Африки, особенно в городских районах и в более высоких социально-экономических классах [3], связывают с «вестернизацией» рациона, которая привела к снижению потребления пищевых волокон, увеличению использования насыщенных жиров и сахара. Многие из этих изменений ассоциируются с сокращением разнообразия кишечной микробиоты, что характерно для воспалительных заболеваний кишечника [4].

Влияние «западного» стиля жизни включает в себя и такие факторы, как кесарево сечение и использование искусственных детских смесей вместо грудного вскармливания, а также применение сахаросодержащих препаратов, пищевых добавок и антибиотиков. Многие из этих изменений сопровождаются уменьшением микробного разнообразия и дисбактериозом (то есть микробным дисбалансом) кишечника, что характерно для ВЗК [5, 6].

Известно, что малыши, вскармливаемые грудью, и дети, получающие искусственное вскармливание (ИВ), отличаются по показателям состава микробиоты. Так, число видов *Bacteroidetes*, которые являются важными представителями комменсальных бактерий, снижены в стуле младенцев на ИВ [7].

Систематические обзоры, опубликованные в 2004 и 2009 годах, содержат однозначный вывод в пользу грудного вскармливания в отношении профилактики воспалительных заболеваний кишечника [8, 9]. В работу «Питание и риск развития ВЗК» [10] было включено 19 исследований, охватывающих 2 609 человек с ВЗК (1 269 с болезнью Крона (БК) и 1 340 с язвенным колитом) и более 4 000 контрольных пациентов. Основные результаты этого систематического обзора показали, что риск развития ЯК повышается у лиц с высоким потреблением общего жира, жирных кислот омега-6 и мяса. Вместе с тем было отмечено снижение вероятности возникновения БК (но не ЯК) на фоне высокого потребления пищевых волокон и фруктов.

Однако определение наилучшего рациона каждого человека, по всей вероятности, невозможно без учета генетических различий, влияющих на взаимодействие со средовыми факторами, в том числе с питанием.

В настоящее время развиваются такие направления медицины, как нутригеномика и нутригеномика. Со временем они должны лечь в основу персонализированного подхода к составлению рациона, в частности и лечебного питания. Такой персонализированный диетический принцип, основанный на знании генетических и фенотипических особенностей, связанных с пищевой непереносимостью, будет так-

же полезен в отношении пациентов с ВЗК по аналогии с тем, как фармакогенетические исследования (изучение варибельности лекарственного ответа в зависимости от генотипа) используются в том числе и при ведении людей с ВЗК [11]. Предполагается, что в дальнейшем эта информация может быть использована для построения алгоритмов машинного прогнозирования того, какие продукты уменьшают воспаление и абдоминальные симптомы и поддерживают здоровье у каждого конкретного больного. В настоящее время существует консенсус в отношении того, что нет единой рекомендации и единого решения по поводу рациона для людей с ВЗК [12].

Цель настоящего обзора — рассмотреть влияние различных нутриентов и факторов питания на развитие и клиническую симптоматику ВЗК с позиции нутригеномики.

Потребление клетчатки

Исключение нерастворимой клетчатки, составляющей кожуру фруктов, овощей, цельного зерна и семян [13, 14], является распространенной рекомендацией при воспалительных заболеваниях кишечника. Это позволяет при наличии активности болезни уменьшить метеоризм, боль, диарею. Однако в то же время рекомендуется употреблять растворимую клетчатку с овощами (морковью, картофелем, шпинатом, тыквой, кабачками) и фруктами (бананами, финиками, дыней, виноградом и др.), а также с овсяными хлопьями. Она служит субстратом для бактериальной ферментации в толстой кишке [15] с образованием короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), которые выполняют важную функцию в гомеостазе толстой кишки и увеличивают полезные популяции бифидобактерий и лактобацилл.

Влияние «западного» стиля жизни включает в себя и такие факторы, как кесарево сечение и использование искусственных детских смесей вместо грудного вскармливания, а также применение сахаросодержащих препаратов, пищевых добавок и антибиотиков. Многие из этих изменений сопровождаются уменьшением микробного разнообразия и дисбактериозом (то есть микробным дисбалансом) кишечника

Описаны определенные взаимодействия генов и питательных веществ, связанные с ролью клетчатки. Одним из примеров является ген рецептора свободных жирных кислот 2 (*FFAR2*, ранее известный как рецептор *GPR43*). *FFAR2* высоко экспрессируется нейтрофилами [16], а одним из патологических маркеров БК является миграция нейтрофильных гранулоцитов в слизистую оболочку кишечника [17]. Взаимодействие КЦЖК и *FFAR2* значительно влияет на воспалительные процессы. В толстом кишечнике рецепторы *FFAR2* стимулируются короткоцепочечными жирными кислотами, которые вырабатываются бактериями, ферментирующими пищевые волокна.

Таким образом, вполне оправданно предположение, что более низкое потребление пищевых волокон, связанное с современной западной диетой, является фактором роста заболеваемости ВЗК [18].

Потребление насыщенных и ненасыщенных жиров

Считается, что западная диета является провоспалительной также в результате высокого потребления насыщенных жирных кислот и снижения приема полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), особенно длинноцепочечных [19].

В современном западном рационе соотношение ПНЖК омега-3 и омега-6 составляет примерно 1:10/1:20–25. Повышение потребления кислот омега-6 произошло из-за увеличения приема растительных масел. Гены и их вариации, связанные с метаболизмом ПНЖК. Ряд исследований показывает, что метаболические пути ПНЖК и влияние этих жирных кислот, особенно на воспаление, также зависят от генетических факторов [20, 21, 22].

При обследовании большой группы — почти 200 детей с впервые установленным диагнозом «болезнь Крона» — I. Costea и соавторы [23] пришли к выводу, что высокое соотношение кислот омега-6 и омега-3 в рационе изменяет соотношение шансов развития ВЗК (оно вырастает до 3). Но это относится только к тем пациентам, у которых выявлены специфические полиморфизмы генов *CYP4F3* и *FADS2* [23].

Усвоение витамина А

Еще одним из хорошо описанных примеров нутриента, на усвоение которого влияет генотип, является бета-каротин. Ген, влияющий на его абсорбцию, — ген бета-каротина 15, 150-монооксигеназы (*BCMO1*). Он кодирует белок, который считается важным ферментом в превращении бета-каротина пищи в витамин А [24], экспрессирующимся в ряде тканей (например, в печени, легких, коже, тонкой кишке). В энтероцитах фермент расщепляет бета-каротин на две молекулы. Согласно исследованию W. Leung и соавторов, один из двух полиморфизмов (R267S: rs12934922 / A379V: rs7501331) гена *BCMO1* препятствует превращению бета-каротина в ретинол [25]. Адекватное потребление витамина А необходимо для оптимальной активности врожденного

и адаптивного иммунитета, сбалансированного ответа цитокинов типов 1 и 2 [26, 27]. Нарушение этих функций из-за дефицита данного витамина приводит к дисфункции эпителиального барьера и воспалению.

Известно, что Новая Зеландия — страна с высоким уровнем заболеваемости ВЗК (26/100 000 в 2016 году) [28], ее население получает 58% витамина А от потребления каротиноидов. При этом частота его дефицита составляет 22,7 и 12,1% для мужчин и женщин соответственно. Для лиц в возрасте 15–18 лет этот процент выше — 27,4 и 37,5% [29].

Фруктоза и сахара

Потребление фруктозы населением в последние десятилетия растет. Это связано с добавлением в пищевые продукты недорогих фруктозосодержащих подсластителей, таких как кукурузный сироп или тростниковый сахар. Причем в литературе почти на протяжении 20 лет обсуждаются возможные негативные последствия потребления фруктозы. В том числе это рост ожирения, диабета, метаболического синдрома, ВЗК, ишемической болезни сердца [30, 31, 32].

После приема внутрь фруктоза через стенку тонкого кишечника транспортируется в кровотоки транспортными белками *GLUT2* и *GLUT5*. В ограниченном количестве — в печень. Последняя удаляет часть моносахарида из кровообращения, чтобы поддерживать правильное соотношение глюкозы и фруктозы (10:1) [32], и преобразует фруктозу в другие метаболиты, включая триглицериды и мочевую кислоту. Считается, что именно эта последняя реакция способствует росту ожирения, метаболического синдрома и диабета [33]. Потребление фруктозы также стимулирует ген тиоредоксин-взаимодействующего белка (*TXNIP*), который связан с провоспалительными процессами в эндотелиальных клетках и печени [34]. Было показано, что *TXNIP* участвует в дифференцировке эпителиальных клеток в кишечнике [35], а РНК, которая отрицательно регулирует ген *TXNIP*, демонстрирует снижение экспрессии в воспаленной слизистой оболочке толстой кишки у людей с ЯК [36]. Интересно, что тиоредоксин-1, продуцируемый геном *TXNIP*, также ингибируется выработкой витамин D₃-регулируемого белка 1 (*VDUP1*) при введении витамина D₃ [36, 37].

Связь между потреблением фруктозы и геном *TXNIP* может объяснить, почему потребление фруктозы у пациентов с ВЗК часто бывает связано с кишечными симптомами, такими как метеоризм, абдоминальная боль, диарея [38].

Другие компоненты современного рациона

Влияние искусственных добавок, входящих в состав современных продуктов питания, на здоровье человека изучено недостаточно. Был проведен ряд исследований, посвященных воздействию искусственных подсластителей на кишечник, секрецию, всасывание, моторику, микробиом и желудочно-кишечные симптомы [39, 40].

Рафинированный сахар и эмульгаторы могут повысить проницаемость кишечника, разрушая плотные контакты, и увеличивают бактериальную транслокацию через эпителий [41, 42, 43], что способствует развитию дисбактериоза и колита [43].

Диоксид серы и сульфиты (в концентрациях более 10 мг/кг или 10 мг/л) в настоящее время рассматриваются как частая причина пищевой непереносимости. Есть данные, что они могут усугублять симптомы ВЗК [44]. Е. А. Magee и соавторы показали, что при ЯК сульфиты отрицательно влияют на симптомы. Причем это воздействие связано с их антагонистической активностью по отношению к тиамину, который играет важнейшую роль в энергетическом метаболизме клеток [45]. В то же время добавки сульфитов широко используются в пищевой промышленности — в качестве консервантов, антиоксидантов. Еще один неблагоприятный механизм их действия осуществляется через нарушение окисления бутирата — одной из КЦЖК, которая играет важную роль в гомеостазе толстой кишки [46]. В совокупности все эти факторы питания «западного» стиля жизни влияют на генетику микробиома и снижают разнообразие микробиоты.

Воспалительные заболевания кишечника традиционно связывают с рядом пищевых непереносимостей (глютена, лактозы или фруктозы), а также с аллергией на белки коровьего молока. Многие из этих состояний также могут зависеть от определенных генов или генотипов.

Гиперчувствительность к молочным продуктам у людей с ВЗК составляет около 10–20%. Есть данные, что персистенция активности лактазы имеет ассоциации с болезнью Крона. В исследовании, охватывающем популяцию из 26 стран мира, частота БК снижалась по мере уменьшения персистенции лактазы ($p < 0,01$) [47]. Результаты этих работ привели в свое время к рекомендациям об исключении молочных продуктов из рациона пациентов с ВЗК. В то же время отказ от употребления молочной продукции повышает риск недостаточного поступления кальция в организм, особенно если потребляется мало других его источников. В тех случаях, когда лактоза действительно не переносится, большое внимание должно уделяться другим источникам кальция, обогащенным продуктам и добавкам.

Непереносимость продукции, содержащей глютен, связана с целиакией, аутоиммунным заболеванием, и нецелиакией гиперчувствительностью к глютену. Многие современные рекомендации по ведению пациентов с ВЗК включают в себя исключение целиакии или нецелиакией гиперчувствительности к глютену. При обнаружении у пациентов с ВЗК антител к тканевой трансглутаминазе и/или к эндомизиуму рекомендуется избегать глютенсодержащих продуктов [48].

FODMAPs (fermentable oligo-, di-, monosaccharides and polyols) — это ферментируемые олиго-, ди- и моносахариды, полиолы, которые плохо и не полностью всасываются в тонком кишечнике человека и приводят к повышенному газообразованию. Показано, что их снижение в рационе способствует уменьшению абдоминальных симптомов, в том числе у пациентов с ВЗК [49]. Хорошо изучены гены, связанные с усвоением этих продуктов. Однако недавние ис-

следования показали, что следование строгой диете FODMAP также может оказывать влияние на микробиом. Кроме того, это будет стимулировать рост нездоровой кишечной микробиоты [50]. Поскольку пациенты с ВЗК имеют обедненную микробиоту, меньшее количество дивергентных видов с меньшим количеством фирмикутов и увеличенное число видов протеобактерий по сравнению со здоровыми людьми [51], есть предположение, что строгое соблюдение диеты с низким содержанием FODMAP станет способствовать такому дисбиозу.

Изучены и гены, задействованные при плохой переносимости растений семейства *Brassicaceae* (брокколи, капуста, брюссельской капусты и цветной капусты). Так, реакция на руколу у людей с БК зависит от варианта однонуклеотидного полиморфизма (SNP) rs9469220 гена *HLA* [52], а толерантность к горчице, васаби, сырым и вареным помидорам и сладкому картофелю имеет зависимость от G-варианта SNP rs12212067 в гене *FOXO3* [53].

Согласно программному документу ESPGHAN от 2018 года, дети с воспалительными заболеваниями кишечника в период ремиссии не нуждаются в специальных ограничениях в диете [54]. Однако индивидуальные особенности метаболизма нутриентов, так же как и наличие патогенетических связей между ВЗК и различными формами пищевой гиперчувствительности [55], делают очевидным тот факт, что составление рационов людям с ВЗК в настоящее время должно базироваться на исключительно индивидуальном подходе. Индивидуализация диетического принципа для пациентов с ВЗК и выявление эффектов генов, связанных с такими изменениями, помогли бы уменьшить данное неблагоприятное воздействие на гены микробиома. В будущем это должно лечь в основу подходов, способствующих поддержанию микробного разнообразия, и позволит положительно модулировать активность болезни.

Выводы

Вариабельность генотипов может помочь объяснить вариабельность реакции на пищу, которая связана с воспалительными заболеваниями кишечника. Актуальным является выявление вариантов генов, связанных с побочными реакциями на пищу, как это делается в настоящее время в фармакогенетических исследованиях в отношении лекарственных средств. Идентификация вариантов генов позволила бы более точно адаптировать рацион, чтобы избежать, с одной стороны, обострения, а с другой — дефицита питательных веществ у пациентов с ВЗК. Использование индивидуального принципа питания также может уменьшать абдоминальные симптомы и улучшить качество жизни больных ВЗК. Дальнейшие нутригеномные исследования позволят совершенствовать персонализированный подход к приему пищи при ВЗК. Это может также помочь определить рацион питания и образ жизни, которые будут способствовать профилактике ВЗК у лиц, генетически восприимчивых к этим заболеваниям, а также позволит пациентам с установленной воспалительной болезнью кишечника адаптировать свою диету и распорядок, чтобы содействовать более длительным периодам ремиссии.

Литература/References

- Laing B.B., Lim A.G., Ferguson L.R. A personalised dietary approach—a way forward to manage nutrient deficiency, effects of the Western diet, and food intolerances in inflammatory bowel disease. *Nutrients*. 2019; 11 (7): 1532.
- Myles I.A. Fast food fever: reviewing the impacts of the western diet on immunity. *Nutr. J.* 2014; 13: 61.
- M'Koma A.E. Inflammatory bowel disease: an expanding global health problem. *Clin. Med. Insights Gastroenterol.* 2013; 6: S12731.
- Segata N. Gut microbiome: westernization and the disappearance of intestinal diversity. *Curr. Biolog.* 2015; 25: R611–R613.
- Broussard J.L., Devkota S. The changing microbial landscape of Western society: diet, dwellings and discordance. *Mol. Metab.* 2016; 5: 737–742.
- Stinson L.F., Payne M.S., Keelan J.A. A critical review of the bacterial baptism hypothesis and the impact of caesarean delivery on the infant microbiome. *Front. Med.* 2018; 5.
- Wu S., Tao N., German J.B. et al. Development of an annotated library of neutral human milk oligosaccharides. *J. Proteome Res.* 2010; 9: 4138–4151.
- Klement E., Cohen R.V., Boxman J. et al. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 80 (5): 1342–52.
- Barclay A.R., Russell R.K., Wilson M.L. et al. Systematic review: the role of breastfeeding in the development of pediatric inflammatory bowel disease. *J. Pediatr.* 2009; 155 (3): 421–6.
- Hou J.K., Abraham B., El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am. J. Gastroenterol.* 2011; 106: 563–573.
- Halawi H., Camilleri M. Pharmacogenetics and the treatment of functional gastrointestinal disorders. *Pharmacogenomics*. 2017; 18: 1085–1094.
- Ferguson L.R. Nutrigenetics, nutrigenomics and inflammatory bowel diseases. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2013; 9: 717–726.
- Hou J.K., Lee D., Lewis J. Diet and inflammatory bowel disease: review of patient-targeted recommendations. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 12: 1592–1600.
- Pituch-Zdanowska A., Banaszkiwicz A., Albrecht P. The role of dietary fibre in inflammatory bowel disease. *Prz. Gastroenterol.* 2015; 10: 135–141.
- The role of vegetables in the cause remission and regression of Crohn's disease in an Auckland cohort. Available: <https://researchspace.auckland.ac.nz/handle/2292/19961> (accessed on 17 September 2018).
- Senga T., Iwamoto S., Yoshida T. et al. LSSIG is a novel murine leukocyte-specific GPCR that is induced by the activation of STAT3. *Blood*. 2003; 101: 1185–1187.
- Fournier B., Parkos C. The role of neutrophils during intestinal inflammation. *Mucosal Immunol.* 2012; 5: 354–366.
- Maslowski K.M., Vieira A.T., Ng A. et al. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor. *GPR Nat.* 2009; 461: 1282–1286.
- Patterson E., Wall R., Fitzgerald G. et al. Health implications of high dietary omega-6 polyunsaturated fatty acids. *J. Nutr. Metab.* 2012; 2012: 1–16.
- De Keyser C.E., Becker M.L., Uitterlinden A.G. et al. Genetic variation in the PPARA gene is associated with simvastatin-mediated cholesterol reduction in the Rotterdam Study. *Pharmacogenomics*. 2013; 14: 1295–1304.
- Chen M., Wang Y., Zhang W., Han X. Abstract PR428: association of PPARA Rs4253728 G>A gene polymorphisms with Cyp3A4 enzyme activity and fentanyl post-operative intravenous analgesic effect. *Anesth. Analg.* 2016; 123: 109–110.
- Stryjecki C., Roke K., Clarke S. et al. Enzymatic activity and genetic variation in SCD1 modulate the relationship between fatty acids and inflammation. *Mol. Genet. Metab.* 2012; 105: 421–427.
- Costea I., Mack D.R., Lemaitre R.N. et al. Interactions between the dietary polyunsaturated fatty acid ratio and genetic factors determine susceptibility to pediatric Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2014; 146 (4): 929–31.
- D'Ambrosio D.N., Clugston R.D., Blaner W.S. Vitamin A metabolism: an update. *Nutrients*. 2011; 3: 63–103.
- Leung W., Hessel S., Meplan C. et al. Two common single nucleotide polymorphisms in the gene encoding B-Carotene 15, 150-monoxygenase alter B-carotene metabolism in female volunteers. *FASEB J.* 2009; 23: 1041–1053.
- Фисенко А.П., Макарова С.Г. Обеспеченность микронутриентами, иммунный ответ, COVID-19. Российский педиатрический журнал. 2020; 3 (23). [Fisenko A.P., Makarova S.G. Provision of micronutrients, immune response, COVID-19. The Russian Journal of Pediatrics. 2020; 3 (23). (In Russ.)].
- Sommer A. Vitamin A deficiency. Wiley Online Library, 2001.
- Su H.Y., Gupta V., Day A.S., Geary R.B. Rising incidence of inflammatory Bowel Disease in Canterbury, New Zealand. *Inflamm. Bowel Dis.* 2016; 22: 2238–2244.
- University of Otago; Ministry of health New Zealand. A focus on nutrition: key findings of the 2008/09 New Zealand adult nutrition survey. Ministry of Health: Wellington, New Zealand, 2011.
- DiNicolantonio J.J., O'Keefe J.H., Lucan S.C. Added fructose: a principal driver of type 2 diabetes mellitus and its consequences. *Mayo Clin. Proc.* 2015; 90: 372–381.
- Gibson P., Shepherd S. Personal view: food for thought—western lifestyle and susceptibility to Crohn's Disease. The FODMAP hypothesis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005; 21: 1399–1409.
- Kolderup A., Svihus B. Fructose metabolism and relation to atherosclerosis, type 2 diabetes, and obesity. *J. Nutr. Metab.* 2015; 2015: 823081.
- Dotimas J.R., Lee A.W., Schmider A.B. et al. Diabetes regulates fructose absorption through thioredoxin-interacting protein. *eLife*. 2016; 5: e18313.
- Kelleher Z.T., Sha Y., Foster M.W. et al. Thioredoxin-mediated denitrosylation regulates cytokine-induced nuclear factor kappaB (NF-kappaB) activation. *J. Biol. Chem.* 2014; 289: 3066–3072.
- Takahashi Y., Masuda H., Ishii Y. et al. Decreased expression of thioredoxin interacting protein mRNA in inflamed colonic mucosa in patients with ulcerative colitis. *Oncol. Rep.* 2007; 18: 531–536.
- Billiet L., Furman C., Cuaz-Pérolin C. et al. Thioredoxin-1 and its natural inhibitor, vitamin d 3 up-regulated protein 1, are differentially regulated by PPARα in human macrophages. *J. Mol. Biol.* 2008; 384: 564–576.
- Chung J.W., Jeon J., Yoon S., Choi I. Vitamin D3 upregulated protein 1 (VDUP1) is a regulator for redox signaling and stress-mediated diseases. *J. Dermatol.* 2006; 33: 662–669.
- Fedewa A., Rao S.S. Dietary fructose intolerance, fructan intolerance and FODMAPs. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2014; 16: 1–8.
- Sylvetsky A., Rother K.I., Brown R. Artificial sweetener use among children: epidemiology, recommendations, metabolic outcomes, and future directions. *Pediatr. Clin. North Am.* 2011; 58: 1467–1480.
- Spencer M., Gupta A., Dam L.V. et al. Artificial sweeteners: a systematic review and primer for gastroenterologists. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2016; 22: 168–180.
- Lerner A., Matthias T. Changes in intestinal tight junction permeability associated with industrial food additives explain the rising incidence of autoimmune disease. *Autoimmun. Rev.* 2015; 14: 479–89.
- Prashant G., Patil R.B., Nagaraj T., Patel V.B. The antimicrobial activity of the three commercially available intense sweeteners against common periodontal pathogens: an in vitro study. *J. Contemp. Dent. Pract.* 2012; 13: 749–752.
- Roberts C.L., Rushworth S.L., Richman E., Rhodes J.M. Hypothesis: increased consumption of emulsifiers as an explanation for the rising incidence of Crohn's disease. *J. Crohn's Colitis*. 2013; 7 (4): 338–41.

44. Magee E.A., Edmond L.M., Tasker S.M. et al. Associations between diet and disease activity in ulcerative colitis patients using a novel method of data analysis. *Nutr. J.* 2005; 4: 7.
45. Costantini A., Pala M.I. Thiamine and fatigue in inflammatory bowel diseases: an open-label pilot study. *J. Altern. Complement. Med.* 2013; 19: 704–708.
46. Carbonero F., Benefiel A.C., Alizadeh-Ghamsari A.H., Gaskins H.R. Microbial pathways in colonic sulfur metabolism and links with health and disease. *Front. Physiol.* 2012; 3: 448.
47. Mishkin S. Dairy sensitivity, lactose malabsorption, and elimination diets in inflammatory bowel disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 1997; 65: 564–567.
48. Miyoshi J., Yajima T., Okamoto S. et al. Ectopic expression of blood type antigens in inflamed mucosa with higher incidence of FUT2 secretor status in Colonic Crohn's disease. *J. Gastroenterol.* 2011; 46: 1056–1063.
49. Ercolini D., Fogliano V. Food design to feed the human gut microbiota. *J. Agric. Food Chem.* 2018; 66: 3754–3758.
50. Sloan T.J., Jalanka J., Major G.A. et al. A low FODMAP diet is associated with changes in the microbiota and reduction in breath hydrogen but not colonic volume in healthy subjects. *PLoS One.* 2018; 13: e0201410.
51. Catassi G., Lionetti E., Gatti S., Catassi C. The low FODMAP diet: many question marks for a catchy acronym. *Nutrients.* 2017; 9: 292.
52. Ahmad T., Marshall S.E., Jewell D. Genetics of inflammatory bowel disease: the role of the HLA complex. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12: 3628.
53. Food Safety Authority of Ireland. Food ingredients that must be declared as allergens in the EU. Available: https://www.fsai.ie/legislation/food_legislation/food_information/14_allergens.html (accessed on 2 February 2019).
54. Miele E., Shamir R., Aloï M. et al. Nutrition in paediatric inflammatory bowel disease: a position paper on behalf of the Porto IBD Group of ESPGHAN. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2018; 66 (4): 1.
55. Гордеева И.Г., Макарова С.Г., Черников В.В. и др. Применение опросника для скрининга скрытых форм аллергии на белки коровьего молока у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2021; 1 (100): 179–189. [Gordeeva I.G., Makarova S.G., Chernikov V.V. et al. Using a questionnaire for screening latent forms of allergy to cow's milk proteins in children with inflammatory bowel disease. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky.* 2021; 1 (100): 179–189. (Russ.)].

Вклад авторов. С.Г. Макарова, А.П. Фисенко, И.Г. Гордеева, А.С. Потапов, А.М. Лебедева: разработка дизайна исследования, изучение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Authors contributions. S.G. Makarova, A.P. Fisenko, I.G. Gordeeva, A.S. Potapov, A.M. Lebedeva: development of research design, obtaining data for analysis, review of publications on the topic of the article, statistical analysis of the data obtained, paper writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 12.01.2022.

Принята к публикации: 14.02.2022.

Article received: 12.01.2022.

Accepted for publication: 14.02.2022.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Макарова Светлана Геннадиевна, д.м.н., заместитель директора Центра по научной работе, руководитель Центра профилактической педиатрии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ*. Профессор кафедры многопрофильной клинической подготовки факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова. ORCID: 0000-0002-3056-403X.

Фисенко Андрей Петрович, д.м.н., профессор, директор ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ*. Профессор кафедры многопрофильной клинической подготовки факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова. ORCID: 0000-0001-8586-7946.

Гордеева Ирина Григорьевна, младший научный сотрудник Центра профилактической педиатрии, врач-диетолог ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ*. ORCID: 0000-0001-6658-0624.

Потапов Александр Сергеевич, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории научных основ детской гастроэнтерологии и гепатологии, заведующий гастроэнтерологическим отделением с гепатологической группой ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства

здравоохранения РФ*. Профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения РФ. Телефон: +7 (499) 134-15-82. E-mail: potapov@nczd.ru. ORCID: 0000-0003-4905-2373.
Лебедева Айина Михайловна, лаборант отдела профилактической педиатрии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ*. Аспирант ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи». ORCID: 0000-0001-6469-0766.

* Адрес: 119991, г. Москва, Ломоносовский пр., 2, стр. 1. Телефон: +7 (495) 967-14-20. E-mail: info@nczd.ru.

AUTHORS INFORMATION

Makarova Svetlana Gennadiyevna, PhD, Head of Department of Preventive Paediatrics of the National Medical Research Center of Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation*. Professor of Department of Multidisciplinary Clinical Training, Faculty of Medicine, Lomonosov Moscow State University. ORCID: 0000-0002-3056-403X.

Fisenko Andrey Petrovich, PhD, Professor, Director of the National Medical Research Center of Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation*. Professor of Department of Multidisciplinary Clinical Training, Faculty of Medicine, Lomonosov Moscow State University. ORCID: 0000-0001-8586-7946.

Gordeeva Irina Grigorevna, Research Assistant of Department of Preventive Pediatrics, Nutritionist of the National Medical Research Center of Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation*. ORCID: 0000-0001-6658-0624.

Potapov Alexander Sergeevich, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Scientist Laboratory of Scientific Foundations of Pediatric Gastroenterology and Hepatology, Head of Gastroenterology Department with Hepatology Group of the National Medical Research Center of Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation*. Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. Phone: +7 (499) 134-15-82. E-mail: potapov@nczd.ru. ORCID: 0000-0003-4905-2373.

Lebedeva Ayina Michailovna, assistant of Department of Preventive Paediatrics of the National Medical Research Center of Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation*. Postgraduate of Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6469-0766>.

* Address: 119991, Moscow, 2, build. 1, Lomonosovsky prospect. Phone: +7 (495) 967-14-20. E-mail: info@nczd.ru.

УДК 613.287.1

Клетки грудного молока и их роль в развитии ребенка

И.И. Рюмина¹, д.м.н., профессор, **С.Г. Грибакин²**, д.м.н, профессор,
О.Б. Ладодо¹, к.м.н.

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Преимущества грудного вскармливания хорошо известны, но конкретные механизмы, благодаря которым грудное молоко (ГМ) защищает младенца от острых и хронических заболеваний, способствует физическому, психомоторному и когнитивному развитию ребенка, остаются недостаточно ясными. Сравнительно недавно было обнаружено, что ГМ содержит большое количество различных клеток. Клеточный состав грудного молока отражает клеточный профиль всей молочной железы, включая как недифференцированные (плюрипотентные) клетки, так и дифференцированные — лейкоциты, эпителиальные (люминальные и миоэпителиальные), мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (ММСК). В экспериментальных исследованиях доказано выживание не только иммунных, но и стволовых клеток (СК) ГМ в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) потомства, а также перенос их в кровотоки и интеграция *in vivo* в ткани ребенка. Полученные свидетельства выживаемости *in vivo* и интеграции СК грудного молока в детский организм расширяют возможности их использования для лечения различных заболеваний как у младенцев, так и у взрослых. В настоящее время изучается потенциал таких клеток ГМ для применения их в регенеративной медицине в качестве наиболее приемлемой формы подобной терапии, поскольку это наиболее естественный путь поступления СК матери к ребенку.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ЛАКТАЦИЯ, ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ, ГРУДНОЕ МОЛОКО, КЛЕТКИ, СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ, ПЛЮРИПОТЕНТНОСТЬ, РАЗВИТИЕ, НОВОРОЖДЕННЫЕ, МЛАДЕНЦЫ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:
Рюмина И.И., Грибакин С.Г., Ладодо О.Б. Клетки грудного молока и их роль в развитии ребенка. Медицинский оппонент. 2022; 1 (17): 19–23.

KEYWORDS: LACTATION, BREASTFEEDING, BREAST MILK, CELLS, STEM CELLS, PLURIPOTENTION, REPAIRMENT, DEVELOPMENT, NEWBORN, INFANTS

FOR CITATION: Ryumina I.I., Gribakin S.G., Ladodo O.B. Breast milk cells and their role in infant's development. *Meditsinskiy opponent = Medical Opponent*. 2022; 1 (17): 19–23.

UDC 613.287.1

Breast Milk Cells and Their Role in Infant's Development

**I.I. Ryumina¹, S.G. Gribakin²,
O.B. Ladodo¹**

¹ FSBI «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov», Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

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

SUMMARY. The priorities of breast milk are well known, nevertheless the real mechanisms of its protective action against acute and chronic diseases, its positive influence on physical, motor and cognitive development are still not clear enough. Recently it was detected that in human milk there is a huge amount of various cells. Cell content of breast milk reflects a cell profile of mammary gland in general, including both pluripotential cells and differentiated cells like leucocytes, epithelial luminal and myoepithelial cells, multipotential mesenchymal stromal cells. Some studies confirm a survival not only immune cells but also stem cells of breast milk in the intestinal tract of newborn, its transfer to blood stream and further integration in infant tissues *in vivo*. The confirmed ability to survive *in vivo* and integration of stem cells into infant organism make it possible to use stem cells for treatment of various diseases both in infants and in adults. At present the potential of breast milk stem cells is investigated in regenerative medicine as the most acceptable form of therapy based on stem cells being the most natural way of mother-to-child transfer.

Введение

Грудное молоко считается идеальным видом вскармливания для всех детей благодаря его известным нутритивным и иммунологическим свойствам. Преимущества ГМ хорошо известны, однако исследование его живых клеток дает возможность понять, каким образом ГМ защищает младенца от острых и хронических заболеваний, как влияет на его физическое и нейрокогнитивное развитие и какие механизмы лежат в основе этого воздействия.

Современные данные о клетках грудного молока и их значение для развития ребенка

Грудное молоко содержит различные клеточные популяции в количестве от 10^4 до 13×10^6 на мл. Клеточный состав ГМ индивидуален у каждой женщины и отличается чрезвычайной вариабельностью [1]. В основном клеточные популяции грудного молока представлены эпителиальными клетками, лейкоцитами, количество которых меняется в зависимости от стадии лактации [2–5].

Молочная железа превращается в зрелый функционирующий орган только во время беременности и лактации. Вне этого периода она находится в состоянии покоя, состоит из сети двухслойных эпителиальных протоков, встроенных в поддерживающие стромальные и жировые ткани. Во время беременности происходит постепенное ремоделирование железы. Этому способствует секреция лактогенных гормонов, которые индуцируют ветвление в протоках, альвеолярный морфогенез и секреторную дифференцировку лактоцитов [6]. Источником клеток, содержащихся в грудном молоке, могут быть и кровь, и ткань грудной железы.

Клеточный состав ГМ отражает клеточный профиль всей молочной железы как органа, в нем содержатся как дифференцированные клетки, так и их предшественники. Одним из важнейших компонентов клеточного пула молока являются лейкоциты, которые обеспечивают активный иммунитет путем фагоцитоза, производят биоактивные компоненты. Это способствует развитию иммунной системы новорожденного, изменяет микросреду пищеварительного тракта младенца, а также защищает молочную железу от инфекции. В молозиве большое количество лейкоцитов, которые составляют до 70% всех клеток. Однако в дальнейшем в зрелом молоке их содержание снижается и не превышает 2% всех клеток [7].

Экспериментальные исследования показали, что лейкоциты грудного молока выживают при прохождении через пищеварительный тракт младенца. Они могут попадать из желудочно-кишечного тракта в кровь, а также в лимфатические узлы, селезенку, печень и другие органы. Высказано предположение, что выживанию лейкоцитов в ЖКТ младенца способствуют микроРНК (miRNA), содержащиеся в грудном молоке [8–10].

F. Nassiotou и соавторы [11] доказали, что при инфицировании кормящей матери количество лейко-

цитов в ГМ увеличивается. Также A. Riskin и соавторы [12] сообщили о повышении их числа в грудном молоке, когда младенец инфицирован, что свидетельствует о динамическом взаимодействии между больным ребенком и матерью.

ГМ отличается большим разнообразием и сложностью субпопуляций лейкоцитов. Основными из них являются миелоидные предшественники (9–20%), нейтрофилы (12–27%), незрелые гранулоциты (8–17%) и нецитотоксические Т-клетки (6–7%). Относительное содержание нейтрофилов и незрелых гранулоцитов значительно увеличивается в зрелом молоке по сравнению с молозивом. По мере продолжительности лактации отмечается уменьшение основной $CD45^+$ концентрации лейкоцитов, эозинофилов, миелоидных и В-предшественников клеток, $CD16^+$ моноцитов [13].

Стволовые клетки молочной железы являются мультипотентными, которые вне лактации существуют в базальном слое. Во время формирования и выделения грудного молока клетки размножаются и дифференцируются в два основных типа эпителиальных клеток — в люминальные и базальные миоэпителиальные. Эпителиальные (люминальные и миоэпителиальные) являются доминирующим типом и составляют до 98% всех клеток ГМ [14].

Лактоциты выстилают альвеолы молочной железы человека и отвечают за синтез и секрецию молока в просвет альвеол. После родов происходит секреторная активация дифференцированных люминальных клеток (лактоцитов) в альвеолярных участках. Альвеолярные клетки экспрессируют цитокератин СК18. Кроме того, они синтезируют молочные белки, такие как α -лактальбумин и β -казеин [15].

Эпителиальные клетки, обнаруженные в грудном молоке, экспрессируют цитокератин 5 (СК5), а также цитокератин 14 и 18 — маркеры миоэпителиальных клеток и клеток протоков молочной железы [16]. Миоэпителиальные клетки образуют гладкие мышечные волокна, окружающие альвеолы. При их сокращении молоко поступает из альвеол в молочные протоки. Предшественники как люминальных, так и миоэпителиальных типов клеток экспрессируют интегрин $\alpha 6$ (CD49f) и цитокератин 5 (СК5).

Стволовые клетки, выделенные из ГМ (СК ГМ), были впервые описаны M.D. Cregan и соавторами [17]. Ученые выявили, что клеточные колонии в культуре из грудного молока содержали клетки, экспрессирующие маркер СК5 стволовых клеток молочной железы и общий маркер СК — нестин.

S. Indumathi и соавторы [18] обнаружили, что от 10 до 15% клеток в ГМ представлены стволовыми, подобными тем, которые выделены из ткани пуповины. Они предположили, что СК ГМ попадают в организм ребенка и обладают способностью взаимодействовать с другими клетками. В эксперименте удалось обнаружить и идентифицировать материнские клетки грудного молока в крови и мозге младенца [19].

Установлено *in vitro*, что СК ГМ являются мультипотентными. Они способны как самовосстанавливаться, так и дифференцироваться в две основные линии эпителия молочной железы, а именно в просветные клетки СК18⁺, синтезирующие молочные белки, и миоэпителиальные клетки СК14⁺ [20–24].

Дальнейшие исследования показали, что СК ГМ проявляют свойства плюрипотентности. Это свидетельствует о возможностях дифференцировки во все клетки и ткани. F. Hassiotou и соавторы [24] доказали способность СК грудного молока продуцировать самообновляющиеся стволовые клетки с возможностью дифференцировки для всех трех зародышевых листков: эктодермы, мезодермы и энтодермы. Они показали экспрессию типичных факторов эмбриональных стволовых клеток: октамерсвязывающего фактора транскрипции 4 (OCT4), Y-бокса, определяющего пол (SOX2), и гомеобокса (NANOG).

S.M. Hosseini и соавторы [25] обнаружили, что СК, полученные из грудного молока, обладают способностью дифференцироваться в клоны нервных клеток, и продемонстрировали их сходство как с эмбриональными, так и с мезенхимальными СК. Выращивание клеточной популяции ГМ в нейрогенной среде *in vitro* показало возможность дифференцировки во все три нервные линии: нейроны, экспрессирующие β-тубулин в качестве нейронного маркера, олигодендроциты, экспрессирующие маркер O4, и астроциты, экспрессирующие маркер GFAP. Это дает основу для дальнейшего понимания того, каким образом грудное молоко может влиять на развитие нервной системы.

Было показано, что СК ГМ могут дифференцироваться *in vitro* в жировые клетки, хондроциты, остеобласты, нейрональные, гепатоцитоподобные клетки и бета-клетки поджелудочной железы. Они также способны дифференцироваться в лактоциты и миоэпителиальные клетки. Эти же авторы предположили, что СК ГМ ответственны не только за ремоделирование груди, которое происходит во время беременности и лактации, но также за пролиферацию, развитие и эпигенетическую регуляцию тканей у младенца. Экспериментальные исследования свидетельствуют о возможности миграции и интеграции стволовых клеток грудного молока в органы новорожденного, то есть микрохимеризма.

Эта рабочая группа также описала наличие маркеров эпителиальных СК (например, TRA-1-60, NANOG и OCT4), но, в отличие от ряда предыдущих исследований, ученые не нашли маркер, обычно ассоциированный с этими клетками (SSEA-1/4) [26].

Более поздние экспериментальные работы подтвердили, что материнские СК обнаруживаются в крови и мозге новорожденных и способны дифференцироваться в мозге как в нейрональные, так и в глиальные клетки [27].

СК ГМ сравнивали со стволовыми клетками амниотической жидкости, так как и грудное молоко, и амниотическая жидкость играют важную роль в структурном развитии плода и новорожденного. R. Filler и соавторы [28] предположили, что, учитывая эффективность терапии некоторых неонатальных заболеваний СК, полученными из амниотической жидкости, СК ГМ также могут быть эффективны в лечении патологии младенцев, принимая во внимание способность СК уменьшать воспаление и повреждение тканей, а также их потенциал многолинейной дифференцировки, доступность и возможность использования при моделировании болезней.

A.J. Twigger с соавторы [29] обнаружили, что экспрессия генов маркеров СК зависит от некоторых характеристик матери и ребенка. Например, одно

из различий заключается в экспрессии некоторых маркеров СК ГМ у женщин, родивших преждевременно, по сравнению с матерями, чьи малыши родились в срок. Это открытие способно объяснить, почему нередко у мам недоношенных детей отмечается небольшое количество молока, несмотря на использование всех методов борьбы с гипогалактией. Уменьшение экспрессии маркеров стволовых клеток коррелирует со снижением функции лактирующей груди.

F. Hassiotou и соавторы [30] высказали предположение, что различие в экспрессии генов СК ГМ может быть связано со стадией лактации.

C.E. Briere и соавторы [31] первыми провели исследования СК ГМ, полученных у матерей госпитализированных недоношенных детей, и выявили ряд различий в грудном молоке при родах в срок и при преждевременных родах в первые несколько недель после рождения ребенка. Некоторые исследователи, изучавшие СК ГМ, едины во мнении, что эти клетки обладают потенциалом, который может широко использоваться в регенеративной медицине и биоинженерии [32, 33]. Ряд экспериментальных исследований объясняет механизмы, позволяющие клеткам грудного молока выжить в условиях желудочно-кишечного тракта и попасть в кровотоки. Активность пищеварительных ферментов и концентрация желудочной кислоты в ЖКТ новорожденных ниже, что способствует сохранению жизнеспособности почти 80% клеток [34, 35]. Достаточно давно установлено, что проницаемость кишечника для макромолекул и клеток в неонатальном периоде выше, чем у взрослых и у детей старшего возраста [36]. В экспериментальных условиях было доказано, что лейкоциты грудного молока могут проникать через стенку кишечника новорожденного путем диапедеза и попадать в кровотоки [37]. Материнский микрохимеризм, обусловленный грудным вскармливанием, возможно, индуцирует созревание иммунной системы и толерантности к материнским антигенам. Это также может объяснить, как такие чужеродные клетки сохраняются в тканях ребенка, не вызывая иммунного ответа [38, 39]. Исследование клеточного состава грудного молока дает возможность решения сразу нескольких фундаментальных вопросов клеточной биологии — определения иерархии клеток молочной железы, эпителиально-мезенхимальный перехода, моделирования гистогенеза и трансформации клеток железы *in vitro*. В эксперименте по получению первичных культур из зрелого ГМ впервые были получены данные о вероятности образования многоядерных эпителиоподобных клеток, сходных по описанию с многоядерными клетками культуры TAC-2 (линии эпителия молочных желез мыши), которые появляются после снижения экспрессии гена *BARD1*, подавляющего развитие *BRCA1* связанных опухолей молочной железы [40].

В случае рождения больного или глубоко недоношенного ребенка грудное вскармливание невозможно, так как у младенца отсутствует сосательный рефлекс. Но при возможности энтерального питания абсолютным приоритетом является сцеженное (нативное) молоко. Существующие рекомендации по хранению ГМ при различных температурных режимах в основном исходят из соображений сохранности основных нутриентов и предотвращения контаминации молока патогенной микрофлорой, поскольку пастеризация и стерилизация сцеженного ГМ убивают как микроорганизмы,

так и живые клетки, находящиеся в нем. Заморажива-ние сцеженного ГМ и хранение при низких темпера-турах (-18 °C) также вызывают гибель живых клеток. Учитывая потенциально высокую значимость живых клеток материнского молока для развития ребенка, в исследовании было установлено, что хранение ГМ приводит к постепенному снижению количества жи-вых клеток. Однако в течение первых четырех часов, независимо от выбранного температурного режима, около трети всех клеток остаются живыми. Охлажде-ние сцеженного молока до +4 °C позволяет продлить время данного уровня выживаемости клеток до 24 ча-сов. При этом в образцах, полученных с использовани-ем двойного молокоотсоса, данный эффект был более выраженным, что, по-видимому, обусловлено более высоким содержанием жира в ГМ [41].

В настоящее время разработан метод получе-ния стволовых клеток грудного молока в культуре, который может использоваться для исследования возможностей хранения СК ГМ для последующего применения с терапевтической целью. Однако ин-формации об этом очень мало. Имеющиеся резуль-таты исследований свидетельствуют о том, что сре-да, обогащенная СК ГМ, снижает клеточный апоптоз, повреждение тканей и провоспалительные цитоки-ны у крыс с повреждением спинного мозга [42]. Это открытие демонстрирует способность СК ГМ умень-шать воспаление и повреждение тканей благодаря секретлируемым факторам.

Также было установлено, что факторы роста эн-дотелия сосудов и гепатоцитов секретируются в куль-туре СК ГМ. Как известно, это способствует развитию новорожденных, легких и кишечника. Учитывая ре-зультаты экспериментов с культивированием кле-ток в сыворотке пуповинной крови, можно предпо-ложить, что СК ГМ также увеличивают секрецию данных факторов (что стимулирует рост и морфоген-

нез у младенцев) и обладают терапевтическим эффек-том при различных заболеваниях, включая снижение провоспалительных цитокинов, усиление ангиогенеза и уменьшение повреждения ткани кишечника при экс-периментальном некротизирующем энтероколите [43].

Выводы

Таким образом, открытие стволовых клеток грудного молока привело к созданию нового направ-ления для исследования уникальных качеств ГМ, которое дает возможность более подробно изучать его полезные свойства [44, 45].

Потенциал СК ГМ позволяет объяснить целый ряд как краткосрочных, так и долгосрочных пре-имуществ грудного вскармливания на ранних ста-диях развития. Это открывает новые направления исследований, которые помогают расширить исполь-зование грудного молока. Полученные свидетельства выживаемости *in vivo* и интеграции стволовых кле-ток ГМ в организме ребенка предполагают расши-ренные возможности их применения для лечения различных заболеваний у младенцев и у взрослых.

В настоящее время изучается вероятность ис-пользования СК ГМ в регенеративной медицине в качестве наиболее приемлемой формы терапии в качестве клетками, поскольку это отражает есте-ственный путь поступления клеток матери к ребенку.

Методы увеличения пролиферации СК молочной железы предлагается применять в качестве стра-тегии поддержания и увеличения секреции молока.

Важно отметить, что клетки ГМ являются тем компонентом, который невозможно воспроизве-сти в искусственных смесях и сохранить в донорском молоке. И это серьезный аргумент для совершен-ствования государственной политики в отношении питания новорожденных и детей раннего возраста.

Литература/References

1. Reali A., Puddu M., Pintus M.C. et al. Multipotent stem cells of mother's milk. JPNIM. 2016; 5: e50103.
2. Hassiotou F., Heath B., Ocal O. et al. Breastmilk stem cell transfer from mother to neonatal organs. FASEB J. 2014; 28: 216.4.
3. Pichiri G., Lanzano D., Piras M. et al. Human breast milk stem cells: a new challenge for perinatologists. JPNIM. 2016; 5: 050120.
4. Hassiotou F., Geddes D.T., Hartmann P.E. Cells in human milk: state of the science. J. Hum. Lact. 2013; 29: 171–82.
5. Ballard O., Morrow A.L. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. Pediatr. Clin. N. Am. 2013; 60: 49–74.
6. Witkowska-Zimny M., Kaminska-El-Hassan E. Cells of human breast milk. Cell. Mol. Biol. Lett. 2017; 22: 11.
7. Hassiotou F., Hepworth A.R., Metzger P. et al. Maternal and infant infections stimulate a rapid leukocyte response in breastmilk. Clin. Trans. Immunology. 2013; 2: e3.
8. Cabinian A., Sinsimer D., Tang M. et al. Transfer of maternal immune cells by breastfeeding: maternal Cytotoxic T lymphocytes present in breast milk localize in the Peyer's patches of the nursed infant. PLoS One. 2016; 11 (6): e0156762.
9. Jain L., Vidyasagar D., Xanthou M. et al. In vivo distribution of human milk leucocytes after ingestion by newborn baboons. Arch. Dis. Child. 1989; 64: 930–933.
10. Alsaweed M., Lai C.T., Hartmann P.E. et al. Human milk cells and lipids conserve numerous known and novel miRNAs, some of which are differentially expressed during lactation. PLoS One. 2016; 11: e0152610.
11. Hassiotou F., Hepworth A.R., Metzger P. et al. Maternal and infant infections stimulate a rapid leukocyte response in breastmilk. Clin. Trans. Immunology. 2013; 2: e3.
12. Riskin A., Almog M., Peri R. et al. Changes in immunomodulatory constituents of human milk in response to active infection in the nursing infant. Pediatr. Res. 2012; 71 (2): 220–225.
13. Trend S., de Jong E., Lloyd M.L. et al. Leukocyte populations in human preterm and term breast milk identified by multicolour flow Cytometry. PLoS One. 2015; 10 (8): e0135580.
14. Patki S., Kadam S., Chandra V. et al. Human breast milk is a rich source of multipotent mesenchymal stem cells. Human Cell. 2010; 23: 35–40.
15. Twigger A.J., Hepworth A., Tat Lai C. et al. Gene expression in breastmilk cells is associated with maternal and infant characteristics. Scien. Rep. 2015; 5: 12933.
16. Kaingade P.M., Somasundaram I., Nikam A.B. et al. Assessment of growth factors secreted by human breastmilk mesenchymal stem cells. Breastfeed. Med. 2016; 11 (1): 26–31.
17. Cregan M.D., Fan Y., Appelbee A. et al. Identification of nestin-positive putative mammary stem cells in human breastmilk. Cell Tissue Res. 2007; 329: 129–136.
18. Indumathi S., Dhanasekaran M., Rajkumar J.S. et al. Exploring the stem cell and non-stem cell constituents of human breast milk. Cytotechnology. 2013; 65: 385–393.
19. Aydın M.Ş., Yiğit E.N., Vatandaşlar E. et al. Transfer and integration of breast milk stem cells to the brain of suckling pups. Scien. Rep. 2018; 8: 14289.
20. Fan Y., Chong Y.S., Choolani M.A. et al. Unravelling the mystery of stem/progenitor cells in human breast milk. PLoS One. 2010; 5 (12): e14421.

21. Thomas E., Zeps N., Rigby P. et al. Reactive oxygen species initiate luminal but not basal cell death in cultured human mammary alveolar structures: a potential regulator of involution. *Cell Death Dis.* 2011; 2: e189.
22. Thomas E., Zeps N., Cregan M. et al. 14-3-3sigma (sigma) regulates proliferation and differentiation of multipotent p63-positive cells isolated from human breastmilk. *Cell Cycle.* 2011; 10 (2): 278–84.
23. Thomas E., Lee-Pullen T., Rigby P. et al. Receptor activator of NF-kappaB ligand promotes proliferation of a putative mammary stem cell unique to the lactating epithelium. *Stem Cells.* 2012; 30 (6): 1255–64.
24. Hassiotou F., Hartmann P.E. At the dawn of a new discovery: the potential of breast milk stem cells. *Adv. Nutr.* 2014; 5 (6): 770–778.
25. Hosseini S.M., Talaei-Khozani T., Sani M. et al. Differentiation of human breast-milk stem cells to neural stem cells and neurons. *Neurol. Res. Int.* 2014; 2014: 807896.
26. Sani M., Hosseini S.M., Salmannejad M. et al. Origins of the breastmilk-derived cells; an endeavor to find the cell sources. *Cell Biol. Int.* 2015; 39 (5): 611–618.
27. Aydın M.Ş., Yiğit E.N., Vatandaşlar E. et al. Transfer and integration of breast milk stem cells to the brain of suckling pups. *Scien. Rep.* 2018; 8: 14289.
28. Filler R., Li B., Chusilp S. et al. Amniotic fluid and breast milk: a rationale for breast milk stem cell therapy in neonatal diseases. *Pediatr. Surg. Int.* 2020; 36: 999–1007.
29. Twigger A.J., Hepworth A., Tat Lai C. et al. Gene expression in breastmilk cells is associated with maternal and infant characteristics. *Scien. Rep.* 2015; 5: 12933.
30. Hassiotou F., Hepworth A.R., Beltran A.S. et al. Expression of the pluripotency transcription factor OCT4 in the normal and aberrant mammary gland. *Front. Oncol.* 2013; 3: 1–15.
31. Briere C.E., Jensen T., McGrath. J.M. et al. Stem-like cell characteristics from breast milk of mothers with preterm infants as compared to mothers with term infants. *Breastfeed. Med.* 2017; 12: 174–9.
32. Zhou L., Yoshimura Y., Huang Y. et al. Two independent pathways of maternal cell transmission to offspring: through placenta during pregnancy and by breast-feeding after birth. *Immunology.* 2000; 101 (4): 570–80.
33. Twigger A.R., Hodgetts S., Filgueira L. et al. From breast milk to brains: the potential of stem cells in human milk. *Journal of Human Lactation: official journal of International Lactation Consultant Association.* 2013; 29: 136–139.
34. Jakaitis B.M., Denning P.W. Human breast milk and the gastrointestinal innate immune system. *Clinics in Perinatology.* 2014; 41: 423–435.
35. Ma L.J., Walter B., Deguzman A. et al. Trans-epithelial immune cell transfer during suckling modulates delayed-type hypersensitivity in recipients as a function of gender. *PloS One.* 2008; 3: e3562.
36. Cummins A.G., Steele T.W., LaBrooy J.T. et al. Maturation of the rat small intestine at weaning: changes in epithelial cell kinetics, bacterial flora, and mucosal immune activity. *Gut.* 1988; 29: 1672–1679.
37. Tuboly S., Bernáth S., Glávits R. et al. Intestinal absorption of colostral lymphocytes in newborn lambs and their role in the development of immune status. *Acta Vet. Hung.* 1995; 43 (1): 105–15.
38. Nagot N., Marchant A., McDermid J.M. et al. Breastmilk cell trafficking induces microchimerism-mediated immune system maturation in the infant. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2018; 29 (2): 133–143.
39. Melnik B.C., Schmitz G. Milk's role as an epigenetic regulator in health and disease. *Diseases.* 2017; 15; 5 (1):12.
40. Арутюнян И.В., Онищенко Ю.Г., Фатхудинов Т.Х. и др. Особенности первичной культуры эпителиоподобных клеток, выделенных из грудного молока. Экспериментальная морфология. 2015; 3: 35–41. [Arutyunyan I.V., Onishchenko Y.G., Fatkhudinov T.Kh. et al. Features of primary culture of epithelial-like cells isolated from breast milk. *Experimental Morphology.* 2015; 3: 35–41. (In Russ.)].
41. Рюмина И.И., Фатхудинов Т.Х., Арутюнян И.В. и др. Выживаемость и состав клеточного компонента грудного молока при различных условиях сцеживания и хранения. Акушерство и гинекология 2020; 3:164–72. [Ryumina I.I., Fatkhudinov T.Kh., Arutyunyan I.V. et al. Survival and composition of the cellular component of breast milk under different decanting and storage conditions. *Obstetrics and Gynecology.* 2020; 3:164–72. (In Russ.)].
42. Borhani-Haghighi M., Navid S., Mohamadi Y. The therapeutic potential of conditioned medium from human breast milk stem cells in treating spinal cord injury. *Asian Spine J.* 2020; 14: 131–138.
43. Karatepe H.O., Kilincaslan H., Berber M. et al. The effect of vascular endothelial growth factor overexpression in experimental necrotizing enterocolitis. *Pediatr. Surg. Int.* 2014; 30: 327–332.
44. Ninkina N., Kukharsky M.S., Hewitt M.V. Stem cells in human breast milk. *Human Cell.* 2019; 32: 223–230.
45. Macrin D., Joseph J.P., Pillai A.A. et al. Eminent sources of adult mesenchymal stem cells and their therapeutic imminence. *Stem Cell Rev.* 2017; 13 (6): 741–56.

Вклад авторов. И.И. Рюмина: общее руководство, написание статьи; С.Г. Грибакин, О.Б. Ладодо: подбор и анализ литературы, написание статьи.

Authors contributions. I.I. Ryumina: general management, writing the article; S.G. Gribakin, O.B. Ladodo: selection and analysis of literature, writing the article.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 10.01.2022.

Принята к публикации: 10.02.2022.

Article received: 10.01.2022.

Accepted for publication: 10.02.2022.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рюмина Ирина Ивановна, д.м.н., профессор кафедры неонатологии, руководитель отделения патологии новорожденных и недоношенных детей*.
ORCID: 0000-0003-1831-887X.

Грибакин Сергей Германович, д.м.н., профессор кафедры диетологии и нутрициологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования. Адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

Телефон: 8 (800) 505-22-12. E-mail: rmapo@rmapo.ru.
ORCID: 0000-0002-3738-3792.

Ладодо Ольга Борисовна, к.м.н., руководитель Национального координирующего центра по поддержке грудного вскармливания*. ORCID: 0000-0002-4720-7231.

* ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: +7 (495) 531-44-44. E-mail: info@oparina4.ru.

AUTHORS INFORMATION

Ryumina Irina Ivanovna, PhD, Professor, Professor of Neonatology Department, Head of the Department of Pathology of Newborns and Premature Infants*. ORCID: 0000-0003-1831-887X.

Gribakin Sergey Germanovich, PhD, Professor, Professor of the Department of Dietetics and Nutritionology. Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. Address: 125993, Moscow, 2/1, Barrikadnaya St. bld. 1. Phone: 8 (800) 505-22-12. E-mail: rmapo@rmapo.ru. ORCID: 0000-0002-3738-3792.

Ladodo Olga Borisovna, PhD, Head of the National Coordinating Center for Breast-feeding Support*. ORCID: 0000-0002-4720-7231.

* FSBI «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov», Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 4, Oparina street, Moscow, Russian Federation, 117997. Phone: +7 (495) 531-44-44. E-mail: info@oparina4.ru

УДК 616-056.52

Течение коморбидной патологии при ожирении у детей

Е.В. Павловская¹, д.м.н., Т.В. Строкова^{1,2}, д.м.н., профессор РАН,
Н.Н. Таран^{1,2}, к.м.н., А.И. Zubovich¹, к.м.н.

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

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. С целью изучения динамики нутритивного статуса и коморбидной патологии было проведено наблюдение 275 детей с ожирением длительностью от 3 месяцев до 8 лет, медиана — 12 (9; 30) месяцев. Выполнена оценка антропометрических показателей, состава тела методом биоимпедансометрии, осуществлен скрининг для выявления неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), артериальной гипертензии (АГ) и метаболического синдрома (МС). Снижение SDS индекса массы тела (ИМТ) в катамнезе отмечено у 66,2% пациентов, стабилизация — у 13,1%, повышение — у 20%. Сокращение частоты НАЖБП, АГ и МС выявлено на фоне уменьшения SDS ИМТ ($p < 0,001$). При этом у детей со стабилизацией данного показателя также отмечалось снижение частоты АГ ($p < 0,01$). Повышение SDS ИМТ в процессе наблюдения не сопровождалось ростом частоты коморбидной патологии, а повышение антропометрических показателей в динамике происходило преимущественно за счет безжировых компонентов. При этом доля жировой массы и процент превышения индивидуальной нормы были стабильными.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, ОЖИРЕНИЕ, НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ, МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ, АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ, СОСТАВ ТЕЛА, КОМОРБИДНАЯ ПАТОЛОГИЯ, КАТАМНЕЗ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Павловская Е.В., Строкова Т.В., Таран Н.Н., Zubovich А.И. Течение коморбидной патологии при ожирении у детей. Медицинский оппонент. 2022; 1 (17): 24–31.

SUMMARY. To study the dynamics of nutritional status and comorbid pathology, 275 obese children were followed up for 3 months to 8 years, median 12 (9; 30) months. We assessed anthropometric parameters, body composition by bioimpedansometry, and screened for nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), arterial hypertension (AH), and metabolic syndrome (MS). A decrease in SDS body mass index (BMI) in follow-up was observed in 66.2% of patients, stabilization — in 13.1%, and an increase — in 20%. Reduced incidence of NAFLD, AH, and MI was detected against the background of decreased SDS BMI ($p < 0,001$). At the same time, children with a stabilization of this index also had a decrease in the frequency of AH ($p < 0,01$). An increase in SDS BMI during follow-up was not accompanied by an increase in the incidence of comorbid pathology, and the increase in anthropometric indices in the dynamics was mainly due to fat-free components. At the same time, the proportion of fat mass and the percentage exceeding the individual norm were stable.

KEYWORDS: CHILDREN, OBESITY, NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE, METABOLIC SYNDROME, ARTERIAL HYPERTENSION, BODY COMPOSITION, COMORBID PATHOLOGY, FOLLOW-UP

FOR CITATION: Pavlovskaya E.V., Strokova T.V., Taran N.N., Zubovich A.I. The course of comorbid pathology in obesity in children. Meditsinskiy opponant = Medical Opponent. 2022; 1 (17): 24–31.

UDC 616-056.52

The Course of Comorbid Pathology in Obesity in Children

E.V. Pavlovskaya¹, T.V. Strokova^{1,2},
N.N. Taran^{1,2}, A.I. Zubovich¹

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

² Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Введение

ожирение во взрослой и детской популяции характеризуется эпидемическим ростом во всем мире. Распространенность этого заболевания у детей увеличилась с 4 (1975) до 18% (2016) [1].

В Российской Федерации избыточная масса тела диагностируется у 19,9%, ожирение — у 5,7% детей [2]. Пандемия COVID-19, по предварительным данным, усугубила данную проблему в связи со снижением двигательной активности, нездоровыми стереотипами питания и высоким уровнем стресса [3]. На-

ряду с высокой распространенностью заболевания актуальность вопроса ожирения в детском возрасте определяется недостатком терапевтических методов, эффективных в долгосрочной перспективе. Ключевым фактором негативного влияния данной проблемы на состояние здоровья является развитие коморбидной патологии с поражением большинства органов и систем организма, прогрессирующей в течение жизни и определяющей высокие показатели неинфекционной заболеваемости и смертности у взрослых.

Ожирение служит метаболическим фундаментом большинства хронических неинфекционных болезней в трудоспособном возрасте, включая сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и некоторые виды злокачественных новообразований. Это повышает частоту преждевременной смертности. Около 50% подростков с ожирением имеют по меньшей мере один фактор риска ССЗ, 10% — три и более, включая дислипидемию, артериальную гипертензию и инсулинорезистентность (ИР). Стартовым моментом развития хронических неинфекционных заболеваний может считаться формирование коморбидной патологии. Неалкогольная жировая болезнь печени, АГ и метаболический синдром у детей и подростков в дальнейшем реализуются в виде хронической патологии взрослых.

Развитие НАЖБП тесно связано с наличием ожирения. Ее частота у подростков с этим заболеванием составляет как минимум 38% (по данным аутопсии) и до 80% (по результатам эпидемиологических исследований) [4, 5]. Накопление жира в печени является отражением увеличения количества висцерального жира. Более чем у половины подростков с НАЖБП выявляется атерогенный паттерн комбинированной дислипидемии [6], у пациентов в возрасте до 18 лет НАЖБП ассоциирована с наличием атеросклероза [7]. Также НАЖБП можно рассматривать как печеночную манифестацию МС, хотя этот вопрос продолжает обсуждаться.

Повышение артериального давления (АД) является частым поводом обращения к врачу детей с ожирением. АГ — один из наиболее распространенных компонентов МС, особенно в подростковом возрасте. Ее патогенез связан с инсулинорезистентностью и нарушением обмена углеводов и жиров. В исследовании M. Wojcik (2015) показано, что у подростков с морбидным ожирением частота выявления АГ на основании офисного измерения АД составляет 36,2%, на основании суточного мониторинга АД — 33,8% [8].

Наличие МС в возрасте 12 лет оказалось независимым предиктором наличия ССЗ у взрослых 25 лет спустя. Наблюдение за детьми с МС в течение нескольких десятилетий (1970–2000-е) показало, что данный синдром повышает риск диабета 2-го типа через 14–31 год, ОШ = 2,3–11,5 [9, 10].

Формирование МС при ожирении связано со множеством факторов, включая образ жизни, перинатальное программирование, генетические и эпигенетические механизмы. Однако взаимное влияние данных факторов и условия их реализации продолжают изучаться. Анализ ряда кросс-секционных исследовательских работ, выполненных в рамках исследования NHANES (1988–1994), показал, что МС встречается у 28,7% подростков

с ожирением по сравнению с 0,1% у детей с индексом массы тела меньше 85-го перцентиля. По мере увеличения возраста и степени ожирения частота МС повышается, достигая 49,7% при тяжелой степени заболевания (средний ИМТ — 40,6 кг/м²) [11, 12].

Несмотря на то что в настоящее время для диагностики МС у детей используются критерии Международной федерации диабета (IDF), включающие абдоминальное ожирение, гипертриглицеридемию, снижение липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), гипергликемию натощак и АГ [13], перечень предлагаемых дополнительных компонентов МС продолжает расширяться. К ним относятся НАЖБП, стеатоз поджелудочной железы, гиперурикемия, повышение липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), гиперхолестеринемия и др. Гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, которые также рассматриваются рядом авторов как критерии МС, на наш взгляд, не могут быть использованы для диагностики данного симптомокомплекса в связи с наличием физиологической ИР у подростков [14].

Основой лечения коморбидной патологии у детей с ожирением является снижение массы тела. У взрослых при данном заболевании широко применяются медикаментозные и хирургические методы, обладающие доказанной эффективностью. У детей с ожирением медикаментозная терапия ограничена орлистатом и лираглутидом. Вопрос о проведении бариатрической операции может обсуждаться в случае тяжелых форм ожирения у подростков при неэффективности консервативной терапии и сопровождается рисками для здоровья [15]. Единственным общепринятым методом лечения этого заболевания у детей остается изменение образа жизни. Способ включает коррекцию питания и повышение физической активности.

Наряду со снижением массы тела, происходящим в ходе начального этапа лечения ожирения, не менее важной терапевтической задачей является сохранение достигнутого результата в отдаленной перспективе. В связи с необходимостью длительного соблюдения рекомендаций по коррекции образа жизни эффективность терапии этого заболевания напрямую зависит от стойкости мотивации в семье и приверженности пациентов лечению.

Цель исследования — изучить динамику (которая сегодня исследована) нутритивного статуса и коморбидной патологии у детей с ожирением при длительном наблюдении.

Пациенты и методы

В исследование было включено 275 пациентов с ожирением в возрасте 5–17 лет, наблюдавшихся в отделении педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии клиники ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи. Исходный возраст детей составил 12 (10; 14) лет, доля девочек — 62,5% (n = 172). Медиана SDS индекса массы тела в начале наблюдения — 3,05 (2,60; 3,66). Критерии включения: ожирение (SDS ИМТ ≥ +2,0), наличие информированного согласия пациентов и/или их законных представителей. Критерии исключения: генетически обусловленное ожирение, сахарный диабет 1-го типа, отказ пациентов и/или родителей от обследования.

В обследовании детей входили антропометрия и оценка компонентного состава тела, а также диагностика коморбидной патологии (НАЖБП, АГ и МС) в динамике. Антропометрическое исследование включало определение массы тела, роста, ИМТ, SDS ИМТ, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ). Для расчета SDS ИМТ использовалось программное средство ВОЗ Anthro Plus (для детей 5–19 лет), которое позволяет оценивать антропометрические показатели в соответствии с действующими нормами.

Исследование состава тела проводилось методом биоимпедансометрии на стационарном анализаторе состава тела InBody 520 (Biospace Co.Ltd., Корея) в утренние часы, после периода 12-часового голодания. Определялось абсолютное и относительное количество жировой массы (ЖМ), тощей массы (ТМ), массы скелетной мускулатуры (МСМ), общей воды организма (ОВО). Полученные результаты измерений сравнивали с индивидуальными нормативами, разработанными с учетом возраста и пола пациентов.

НАЖБП диагностировали при наличии характерных ультразвуковых изменений (гепатомегалии, гиперэхогенности и неоднородности паренхимы печени, периферического ослабления ультразвукового сигнала) и отсутствии других причин стеатоза (вирусных, наследственных, метаболических заболеваний печени) [16].

Диагноз «артериальная гипертензия» выставляли детям в соответствии с отечественными рекомендациями (2020), разработанными Российским медицинским обществом по артериальной гипертонии и Ассоциацией детских кардиологов России [17].

Метаболический синдром у пациентов в возрасте 10 лет и старше диагностировали согласно действующим критериям, утвержденным IDF в 2007 году.

Лечение ожирения у детей включало два этапа: стационарный и амбулаторный. На первом (стационарном) пациентам проводили комплексную диету и назначали низкокалорийную диету с редуцией квоты жиров и углеводов в зависимости от возраста. На основании результатов обследования детям составляли индивидуальный нормокалорийный рацион, придерживаться которого рекомендовали в домашних условиях. На втором этапе лечения, в амбулаторных условиях, пациенты выполняли рекомендации по питанию и физической активности.

Катамнестическое обследование детей проведено в условиях поликлиники и стационара в сроки от 3 месяцев до 8 лет после выписки. Медиана длительности наблюдения — 12 (9; 30) месяцев. Эффективность лечения у детей в процессе катамнестического обследования оценивали по динамике SDS ИМТ. Как известно, этот коэффициент учитывает возрастные изменения нормативных значений физического развития. Динамику данного показателя в катамнезе в пределах $\pm 0,1$ от достигнутого после стационарного этапа лечения расценивали как стабилизацию заболевания, снижение более чем на 0,1 — как улучшение, повышение более чем на 0,1 — как ухудшение. В исследуемой группе уменьшение SDS ИМТ в катамнезе отмечено у 182 (66,2%) пациентов, стабилизация — у 36 (13,1%), дальнейшее повышение SDS ИМТ — у 57 (20%) детей.

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с помощью программ Statistica 10 (StatSoft Inc., США) и Microsoft Office Excel for Win-

dows. Качественные признаки описаны с помощью абсолютных и относительных показателей. Проверка нормальности распределения количественных признаков производилась с применением критерия Колмогорова — Смирнова. Большинство количественных признаков имели распределение, отличное от нормального, в связи с чем они представлены в виде медианы (Me), 1-й и 3-й квартилей (Q1 и Q3). Для оценки статистической значимости различий количественных показателей до и после лечения использован критерий Вилкоксона. Уровень статистической значимости был принят как достаточный при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В начале наблюдения у 58 (21,1%) детей было ожирение 1-й степени, у 71 (25,8%) — 2-й, у 103 (37,4%) — 3-й. У оставшихся 43 (15,7%) пациентов выявили морбидное ожирение.

Динамика антропометрических показателей при наблюдении в катамнезе представлена в табл. 1.

При анализе изменений антропометрических показателей в динамике выявлено статистически значимое увеличение абсолютных значений роста и массы тела, в значительной степени связанное с возрастной динамикой физического развития. Абсолютное значение ИМТ в процессе наблюдения не изменилось. Вместе с тем показатель SDS ИМТ, при расчете которого учитывается возраст пациентов, значимо снизился. Это свидетельствует о положительной динамике заболевания в наблюдаемой группе. Нормативы для ОТ увеличиваются с возрас-

Таблица 1. Динамика антропометрических показателей у обследованных детей в катамнезе, Me (Q1; Q3)

Table 1. Dynamics of anthropometric parameters in the examined children in the follow-up period, Me (Q1; Q3)

Показатель Indicator	Исходно Initial	В катамнезе In the follow-up
Рост, см* Height, cm*	161 (151; 169)	165 (159; 173)
МТ, кг* Body weight, kg*	81,3 (66,5; 101,0)	88,7 (74,0; 103,2)
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	31,2 (27,9; 34,8)	31,4 (28,0; 36,2)
SDS ИМТ* SDS BMI*	3,05 (2,60; 3,66)	2,77 (2,21; 3,32)
ОТ, см Waist measurement, cm	94,0 (86,0; 103,0)	94,0 (86,0; 105,0)
ОБ, см* Hip width, cm*	107,0 (98,0; 119,0)	111,0 (102,0; 121,0)

* $p < 0,05$.

том, поэтому сохранение стабильной медианы данного показателя также является признаком эффективности лечения ожирения.

На амбулаторном этапе у детей с ожирением статистически значимо снизилась частота выявления коморбидной патологии. Одно и более из трех основных коморбидных ожирению заболеваний (НАЖБП, АГ, МС) в начале периода наблюдения в группе катмнеза диагностированы у 187 (68,0%) пациентов, в катмнезе — у 135 (49,7%), $p < 0,001$. Динамика структуры коморбидной патологии у наблюдаемых детей в катмнезе представлена на **рис. 1**.

Динамика показателей состава тела в катмнезе отражена в **табл. 2**. Исследуемые параметры, полученные при катмнестическом наблюдении, сравнивали с исходными значениями, зафиксированными при первичном обследовании детей.

Абсолютное количество ЖМ в начале и в конце периода наблюдения не имело статистически значимых различий. При этом процентная доля ЖМ в составе тела и процент превышения индивидуальной нормы ЖМ в катмнезе значимо снижались. Значения ТМ, МСМ и ОВО в катмнезе повышались параллельно увеличению индивидуальных норм с возрастом пациентов.

Исход заболевания у детей в процессе катмнестического наблюдения оценивали по динамике SDS ИМТ, при расчете которого учитывают возраст и пол. В зависимости от исхода, среди наблюдаемых пациентов выделено три группы: 1-я ($n = 182$) — со снижением SDS ИМТ, 2-я ($n = 36$) — со стабилизацией SDS ИМТ, 3-я ($n = 57$) — с повышением SDS ИМТ в катмнезе. Частота выявления различных исходов заболевания не зависела от возраста и пола детей, степени ожирения, длительности первичной госпитализации и количества курсов повторного стационарного лечения в процессе динамического наблюдения.

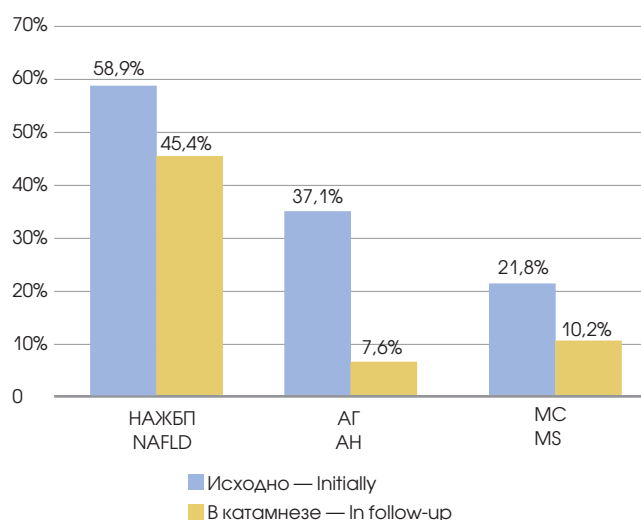
Динамика антропометрических показателей у пациентов с избыточной массой тела и ожирением в зависимости от исхода заболевания суммирована в **табл. 3**.

При оценке динамики антропометрических показателей у детей в наблюдаемых группах необходимо принимать во внимание продолжающееся увеличение возрастных норм физического развития в процессе наблюдения. Так, рост пациентов в динамике значимо увеличился во всех исследуемых группах, МТ повысилась в группах стабилизации и увеличения SDS ИМТ, оставаясь стабильной в 1-й группе. Абсолютное значение ИМТ значимо снизилось в 1-й группе и увеличилось в 2-й и 3-й. Показатель ОТ уменьшился в 1-й группе и повысился в 3-й. В то время как значение ОБ статистически значимо увеличилось на фоне стабилизации и повышения SDS ИМТ, оставаясь стабильным в 1-й группе.

Динамика частоты выявления коморбидной патологии зависела от исхода заболевания к моменту окончания периода катмнестического наблюдения. Среди детей со снижением SDS ИМТ одно и более из коморбидных заболеваний исходно диагностировано у 134 (73,6%) пациентов, в катмнезе — у 82 (45,1%), $p < 0,001$. В группе стабилизации SDS ИМТ частота НАЖБП (и/или АГ, и/или МС) уменьшалась с 55,5 (20) до 52,8% (19) детей, $p = 0,8$. В группе прогрессирующего ожирения коморбид-

Рисунок 1. Динамика частоты коморбидной патологии при ожирении у детей в катмнезе

Figure 1. Dynamics of the incidence of comorbid pathology in obese children in follow-up



Примечание: все различия статистически значимы, $p < 0,01$.
Note: all differences are statistically significant, $p < 0,01$.

Таблица 2. Динамика показателей состава тела в катмнезе у детей с избыточной массой тела и ожирением, Me (Q1; Q3)

Table 2. Dynamics of body composition indices in follow-up of children with overweight and obesity, Me (Q1; Q3)

Показатель Indicator	Исходно Initially	В катмнезе In the follow-up
ЖМ, кг Fat mass, kg	34,8 (26,8; 46,4)	35,6 (26,9; 45,2)
Доля ЖМ, %* Fat mass fraction, %*	43,3 (38,6; 48,0)	40,9 (35,5; 46,6)
ЖМ, % превышения нормы* Fat mass, excess interest*	116 (76,9; 175,0)	86,4 (45,2; 149,0)
Тощая масса, кг* Soft lean mass, kg*	45,7 (38,1; 54,0)	49,6 (43,5; 56,9)
МСМ, кг* Skeletal muscle mass, kg*	26,2 (22,1; 31,1)	28,1 (25,0; 32,8)
ОВО, кг* Body fluids, kg*	34,2 (29,0; 40,1)	36,9 (32,2; 42,0)

* Различия статистически значимы, $p < 0,001$.

* Differences are statistically significant, $p < 0,001$.

Таблица 3. Динамика антропометрических показателей у детей с различным исходом заболевания, Me (Q1; Q3)

Table 3. Dynamics of anthropometric parameters in children with different disease outcomes, Me (Q1; Q3)

Показатель Indicator	Снижение SDS ИМТ (n = 182) Decrease in SDS BMI (n = 182)		Стабилизация SDS ИМТ (n = 36) Stabilization of SDS BMI (n = 36)		Повышение SDS ИМТ (n = 57) Increase in SDS BMI (n = 57)	
	Исходно Initially	В катamnезе In the follow-up	Исходно Initially	В катamnезе In the follow-up	Исходно Initially	В катamnезе In the follow-up
Рост, см Height, cm	162 (151; 171)	167 (159; 174)*	159 (150; 167)	163 (158; 171)*	160 (153; 169)	167 (161; 172)*
МТ, кг Body weight, kg	84,3 (67,5; 103,0)	87,0 (72,5; 101,0)	77,9 (60,3; 87,5)	85,1 (72,2; 103,8)*	79,5 (62,0; 92,4)	96,0 (82,1; 115,0)*
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	31,4 (28,6; 35,8)	30,8 (27,7; 35,1)*	29,3 (26,6; 35,9)	31,8 (28,1; 39,0)*	30,8 (27,0; 34,3)	33,9 (29,8; 38,9)*
SDS ИМТ SDS BMI	3,12 (2,66; 3,74)	2,61 (2,19; 3,08)*	3,11 (2,43; 3,71)	3,08 (2,47; 3,68)	2,92 (2,46; 3,16)	3,25 (2,60; 3,76)*
ОТ, см Waist measurement, cm	96,0 (88,0; 104,5)	93,8 (85,0; 101,0)*	93,0 (84,8; 99,0)	94,0 (86,0; 106,0)	93,0 (81,0; 100,0)	98,0 (90,0; 110,0)*
ОБ, см Hip width, cm	109,0 (97,5; 120,0)	110,5 (101,5; 119,0)	105,0 (98,0; 110,0)	110,5 (102,5; 128,0)*	104,5 (98,0; 118,5)	115,0 (105,0; 127,0)*

* p < 0,05 (внутри групп).
* p < 0,05 (within groups).

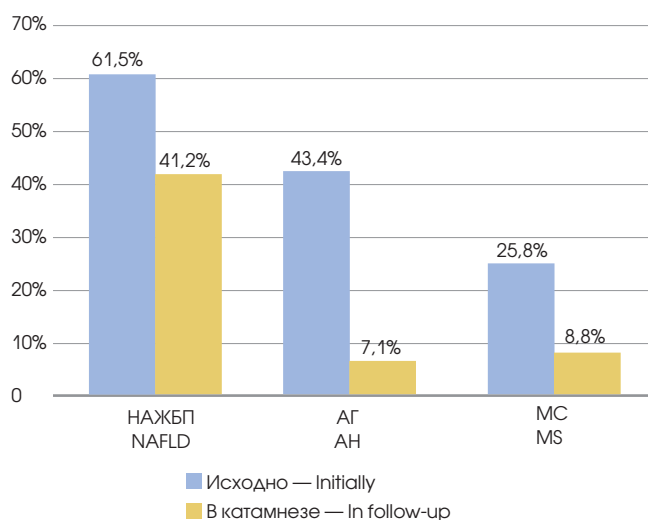
ная патология исходно выявлена у 33 (57,9%) пациентов, в катamnезе — у 34 (59,6%), p = 0,8. Структура коморбидной патологии на амбулаторном этапе наблюдения в зависимости от исхода заболевания представлена на **рис. 2–4**.

На фоне снижения SDS ИМТ у детей с ожирением статистически значимо уменьшилась частота выявления НАЖБП, АГ и МС (**рис. 2**). У пациентов

с сохранением стабильных значений SDS ИМТ выявлено статистически значимое уменьшение частоты АГ, в то время как частота НАЖБП и МС оставалась без изменений (**рис. 3**). У детей с увеличением SDS ИМТ в катamnезе (**рис. 4**), несмотря на прогрессирование ожирения, не наблюдалось повышения частоты коморбидной патологии. Выявленная тенденция к снижению частоты АГ не обладала статистической значимостью.

Рисунок 2. Коморбидная патология при снижении SDS ИМТ (n = 182)

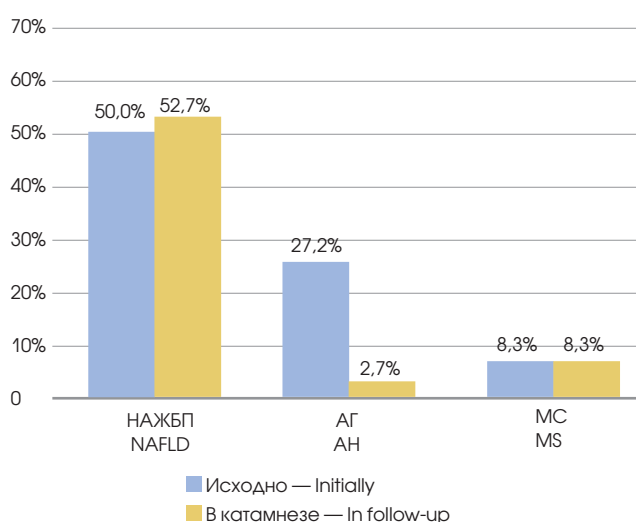
Figure 2. Comorbid pathology with lower SDS BMI (n = 182)



Примечание: все различия статистически значимы, p < 0,001.
Note: all differences are statistically significant, p < 0,001.

Рисунок 3. Коморбидная патология при стабилизации SDS ИМТ (n = 57)

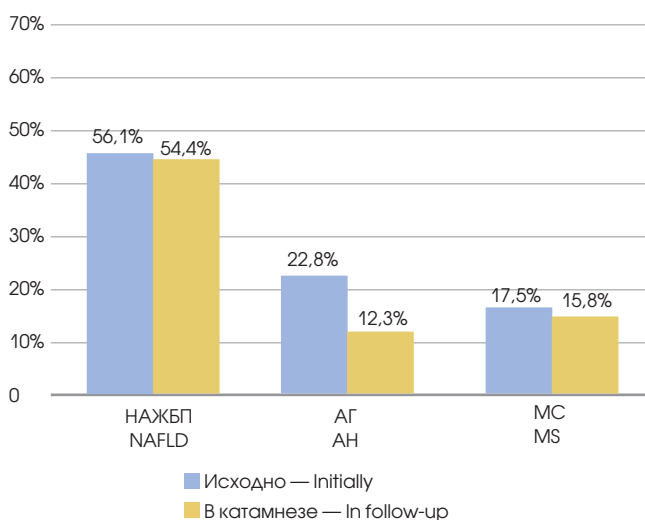
Figure 3. Comorbid pathology during BMI SDS stabilization (n = 57)



Примечание: p < 0,01 (для АГ).
Note: p < 0,01 (for AH).

Рисунок 4. Коморбидная патология при повышении SDS ИМТ (n = 57)

Figure 4. Comorbid pathology in children with BMI SDS (n = 57)



Примечание: различия не обладают статистической значимостью.
Note: the differences are not statistically significant.

Динамика значений состава тела у детей в зависимости от исхода заболевания представлена в **табл. 4**. Показатели ТМ и ОВО статистически значимо повысились в катамнезе во всех трех группах. Абсолютное количество ЖМ уменьшилось на фоне снижения SDS ИМТ. В 2-й и 3-й группах медиана ЖМ в катамнезе выросла. Вместе с тем относительные показатели ЖМ (процентная доля в составе тела и процент превышения индивидуальной нормы) снизились в 1-й группе, а в группах стабилизации и дальнейшего повышения SDS ИМТ они достоверно не изменились. Это свидетельствует о том, что повышение ИМТ в катамнезе в группах детей со стабилизацией и прогрессированием ожирения произошло преимущественно за счет безжировых компонентов. Увеличение МСМ в катамнезе наблюдалось как в 1-й, так и в 3-й группе. Причем у детей с повышением SDS ИМТ увеличение мышечной массы было более существенным.

Проведенное нами исследование показало, что оценка течения ожирения по динамике показателя SDS ИМТ является более целесообразной, чем использование абсолютных антропометрических значений массы тела и ИМТ. Более чем у половины пациентов отмечен благоприятный исход заболевания в виде снижения показателей ожирения. У остальных детей положительная динамика отсут-

Таблица 4. Динамика показателей состава тела в катамнезе у детей с различным исходом заболевания, Me (Q1; Q3)

Table 4. Dynamics of body composition in follow-up in children with different disease outcomes, Me (Q1; Q3)

Показатель Indicator ЖМ, кг Fat mass, kg	Снижение SDS ИМТ (n = 182) Decrease in SDS BMI (n = 182)		Стабилизация SDS ИМТ (n = 36) Stabilization of SDS BMI (n = 36)		Повышение SDS ИМТ (n = 57) Increase in SDS BMI (n = 57)	
	Исходно Initially	В катамнезе In the follow-up	Исходно Initially	В катамнезе In the follow-up	Исходно Initially	В катамнезе In the follow-up
Доля ЖМ, %* Fat mass fraction, %*	35,8 (28,2; 48,3)	32,1 (25,4; 41,8)*	32,2 (21,2; 45,0)	39,0 (27,5; 54,4)*	31,0 (25,1; 41,4)	40,2 (32,4; 52,9)*
Показатель Indicator	43,9 (39,4; 49,0)	40,0 (35,2; 44,8)*	41,6 (38,1; 48,8)	43,9 (36,4; 50,3)	40,4 (37,1; 44,5)	42,3 (36,9; 49,1)
ЖМ, % превышения нормы* Fat mass, excess interest*	127 (81; 183)	77 (40; 137)*	117 (82; 175)	148 (99; 163)	91 (56; 121)	77 (46; 136)
Тощая масса, кг* Soft lean mass, kg*	47,4 (39,1; 54,5)	49,5 (42,0; 56,0)*	41,4 (31,5; 45,9)	46,8 (43,6; 54,6)*	44,7 (37,3; 53,9)	51,5 (46,6; 52,8)*
МСМ, кг* Skeletal muscle mass, kg*	27,3 (22,1; 30,9)	27,9 (24,9; 32,8)*	25,3 (22,2; 29,9)	25,2 (24,0; 28,1)	25,1 (20,3; 32,0)	29,3 (27,2; 35,0)*
ОВО, кг* Body fluids, kg*	35,6 (29,2; 40,2)	36,6 (31,2; 41,5)*	32,1 (28,5; 35,8)	36,2 (32,2; 42,2)*	33,1 (27,5; 40,4)	37,8 (34,1; 45,5)*

* p < 0,05 (внутри групп).

* p < 0,05 (within groups).

ствовала. Не выявлено зависимости того или иного исхода заболевания от возраста и пола, степени ожирения, длительности наблюдения.

Статистически значимое уменьшение частоты основной коморбидной патологии (НАЖБП, АГ и МС) в катамнезе отмечено как в общей выборке детей с ожирением, так и в группе пациентов со снижением SDS ИМТ. На фоне стабилизации SDS ИМТ показано значимое уменьшение частоты АГ. В группе прогрессирования заболевания частота коморбидной патологии оставалась стабильной.

Изучение показателей состава тела в катамнезе у детей с ожирением позволило выявить стабилизацию ЖМ на фоне повышения безжировых компонентов в общей группе. При сравнительной оценке динамики состава тела у пациентов с различным исходом заболевания в катамнезе показано, что, несмотря на увеличение абсолютного количества ЖМ при стабилизации и прогрессировании ожирения, относительные показатели (процентная доля ЖМ и превышение индивидуальной нормы) статистически значимо не изменялись. При этом безжировые компоненты состава тела значимо повысились во всех группах. Отсутствие отрицательной динамики коморбидной патологии при прогрессировании заболевания у наблюдаемых может быть обусловлено сохранением стабильного уровня жировой массы тела и поддержанием активного метаболизма на фоне увеличения мышечной массы.

В большинстве современных исследований, посвященных отдаленному эффекту лечения детского ожирения, в качестве конечной точки используются антропометрические показатели: ИМТ и SDS ИМТ. Данные о динамике состава тела, биохимических показателей, частоты коморбидной патологии в процессе долговременного наблюдения детей и подростков с данным заболеванием представлены в единичных и работах.

В исследовании E. Verduci и соавторов (2015) оценивалось влияние комплексного вмешательства, включающего нормокалорийную диету и физическую активность протяженностью один год, на ИМТ, липидный профиль сыворотки, показатели метаболизма глюкозы и критерии МС у 85 пациентов с ожирением в возрасте старше 6 лет. К концу периода наблюдения показано снижение SDS ИМТ (M, 95% доверительный интервал; 0,58 (0,66; 0,50)), ТГ (0,35 (0,45; 0,25) ммоль/л) и повышение ХС ЛПВП (0,06 (0,01; 0,11) ммоль/л). Частота ИР уменьшилась с 51,8 до 36,5%, а частота МС — с 17,1 до 4,9% [18].

В исследовании S.J. Pugh и соавторов (2016) подчеркивается роль поддержания стабильной массы тела и достаточных показателей кардиореспираторного фитнеса в лечении НАЖБП у взрослых пациентов с ожирением [19].

Литература/References

1. Избыточный вес и ожирение. Информационный бюллетень ВОЗ от 16 февраля 2018 г. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. [Overweight and obesity. WHO Fact Sheet dated February 16, 2018. [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. (In Russ.)].
2. Тутельян В.А., Батурин А.К., Конь И.Я и др. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детского населения

Таким образом, при динамическом наблюдении пациентов с ожирением целесообразно оценивать динамику нутритивного статуса с использованием показателя SDS ИМТ, учитывающего изменение возраста ребенка, вместо оценки абсолютных значений массы тела и ИМТ



Выводы

При катамнестическом наблюдении детей с ожирением на фоне выполнения рекомендаций по питанию и физической активности длительностью до 8 лет показано, что благоприятный исход заболевания в виде снижения SDS ИМТ сохраняется более чем у половины пациентов. Уменьшение частоты НАЖБП, АГ и МС в катамнезе выявлено у наблюдаемых со снижением SDS ИМТ. При этом у детей со стабилизацией данного показателя также фиксировалось уменьшение частоты АГ. «Неблагоприятный» исход ожирения в катамнезе, диагностированный на основании увеличения SDS ИМТ, не сопровождался повышением частоты коморбидной патологии. Оценка состава тела в этой группе детей показала, что возрастание массы тела в динамике происходит преимущественно за счет безжировых компонентов, тогда как относительные показатели жировой массы остаются стабильными.

Таким образом, при динамическом наблюдении пациентов с ожирением целесообразно оценивать динамику нутритивного статуса с использованием показателя SDS ИМТ, учитывающего изменение возраста ребенка, вместо оценки абсолютных значений массы тела и ИМТ. Всем детям с данным заболеванием необходимо ежегодно измерять артериальное давление, уровень глюкозы, холестерина ЛПВП и триглицеридов, выполнять УЗИ органов брюшной полости. Это важно для выявления наиболее частой коморбидной патологии. Выполнение рекомендаций по коррекции образа жизни обладает протективным эффектом в отношении увеличения жировой массы тела и усугубления коморбидного заболевания.

РФ: мультицентровое исследование. Педиатрия. 2014; 5: 28–31. [Tuteljan V.A., Baturin A.K., Kon I.Ya. et al. Prevalence of obesity and excessive body weight among the pediatric population of the Russian Federation: a multicenter study. Pediatrics. 2014; 5: 28–31. (In Russ.)].

3. Editorial. Childhood obesity beyond COVID-19. The Lancet Public Health. 2021; 6 (8): e534.
4. Berardis S., Sokal E. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: an increasing public health problem. Eur. J. Pediatr. 2014; 173: 131–139.

5. Molleston J.P., Schwimmer J.B., Yates K.P. et al. Histological abnormalities in children with nonalcoholic fatty liver disease and normal or mildly elevated alanine aminotransferase levels. *J. Pediatr.* 2014; 164 (4): 707–713 e3.
6. Pacifico L., DiMartino M., DeMerulis A. et al. Left ventricular dysfunction in obese children and adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2014; 59 (2): 461–470.
7. Than N.N., Newsome P.N. A concise review of non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis.* 2015; 239 (1): 192–202.
8. Wojcik M., Malek J., Janus D. et al. The association between metabolic complications and arterial hypertension in obese adolescents. *Neuro. Endocrinol. Lett.* 2015; 36 (6): 583–588.
9. Morrison J.A., Friedman L.A., Wang P. et al. Metabolic syndrome in childhood predicts adult metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus 25 to 30 years later. *J. Pediatr.* 2008; 152: 201–206.
10. Magnussen C.G., Koskinen J., Chen W. et al. Pediatric metabolic syndrome predicts adulthood metabolic syndrome, subclinical atherosclerosis, and type 2 diabetes mellitus but is no better than body mass index alone: The Bogalusa heart study and the cardiovascular risk in young finns study. *Circulation.* 2010; 122: 1604–1611.
11. De Ferranti S.D., Gauvreau K., Ludwig D.S. et al. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the third national health and nutrition survey. *Circulation.* 2004; 110: 2494–2497.
12. Morrison J.A., Friedman L.A., Gray-McGuire C. Metabolic syndrome in childhood predicts adult cardiovascular disease 25 years later: the Princeton lipid research clinics follow-up study. *Pediatrics.* 2007; 120: 340–345.
13. Zimmet P., Alberti K.G., Kaufman F. et al. The metabolic syndrome in children and adolescents — an IDF consensus report. *Pediatr. Diabetes.* 2007; 8 (5): 299–306.
14. Павловская Е.В. Коморбидная патология при ожирении у детей: клиничко-метаболическая характеристика, оценка эффективности диетотерапии. Автореферат диссертации на соискание ученой степени д.м.н. Москва, 2020. 44 с. [Pavlovskaya Ye.V. Comorbid pathology in obesity in children: clinical and metabolic characteristics, evaluation of the effectiveness of diet therapy. Synopsis of thesis for the degree of doctor of medical sciences. Moscow, 2020. 44 p. (In Russ.).]
15. Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Болотова Н.В. и др. Клинические рекомендации. Ожирение у детей. Проблемы эндокринологии. 2021; 5 (67): 67–83. [Peterkova V.A., Bezlepkin O.B., Bolotova N.V. et al. Clinical Guidelines. Obesity in children. Problems of Endocrinology. 2021; 5 (67): 67–83. (In Russ.).]
16. Giorgio, V., Prono F., Graziano F. et al. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: old and new concepts on development, progression, metabolic insight and potential treatment targets. *BMC Pediatr.* 2013; 25: 13–40.
17. Александров А.А., Кисляк О.А., Леонтьева И.В. Клинические рекомендации. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Системные гипертензии. 2020; 2 (17): 7–35. [Aleksandrov A.A., Kislyak O.A., Leontieva I.V. Clinical guidelines. Diagnosis, treatment and prevention of arterial hypertension in children and adolescents. Systemic Hypertension. 2020; 2 (17): 7–35. (In Russ.).]
18. Verduci E., Lassandro C., Giaccherio R. et al. Change in metabolic profile after 1-year nutritional-behavioral intervention in obese children. *Nutrients.* 2015; 7 (12): 10089–99.
19. Pugh C.J., Sprung V.S., Jones H. Exercise-induced improvements in liver fat and endothelial function are not sustained 12 months following cessation of exercise supervision in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Int. J. Obes. (Lond.).* 2016; 40 (12): 1927–1930.

Вклад авторов: Е.В. Павловская: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи; Т.В. Строкова: разработка дизайна исследования, редактирование текста рукописи; Н.Н. Таран, А.И. Zubovich: получение данных для анализа.

Authors contributions. E.V. Pavlovskaya: development of research design, review of publications on the topic of the article, obtaining data for analysis, statistical analysis of the data obtained, paper writing; T.V. Strokova: development of research design, editing the text of the manuscript; N.N. Taran, A.I. Zubovich: obtaining data for analysis.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 14.01.2022.

Принята к публикации: 15.02.2022.

Article received: 14.01.2022.

Accepted for publication: 15.02.2022.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Павловская Елена Вячеславовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии*.

Телефон: +7 (499) 794-35-08. ORCID: 0000-0002-4505-397X.

Строкова Татьяна Викторовна, д.м.н., профессор РАН, заведующая отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии*. Заведующая кафедрой гастроэнтерологии и диетологии ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ. Телефон: +7 (499) 794-35-08. ORCID: 0000-0002-0762-0873.

Таран Наталия Николаевна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии*. Ассистент кафедры гастроэнтерологии и диетологии ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ. Телефон: +7 (499) 613-71-01. ORCID: 0000-0001-9557-387X.

Зубович Андрей Игоревич, к.м.н., научный сотрудник отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии*. Телефон: +7 (499) 794-36-52. ORCID: 0000-0002-2966-5618.

* ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи». Адрес: 115446, г. Москва, Каширское шоссе, д. 21. E-mail: mailbox@ion.ru.

AUTHORS INFORMATION

Pavlovskaya Elena Vyacheslavovna, PhD, Leading Researcher, Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Diet Therapy*. Phone: +7 (499) 794-35-08. ORCID: 0000-0002-4505-397X.

Strokova Tatyana Viktorovna, PhD, DSc, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Diet Therapy*. Head of the Department of Gastroenterology and Dietology at Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. Phone: +7 (499) 794-35-08. ORCID: 0000-0002-0762-0873.

Taran Natalia Nikolaevna, PhD, Senior Researcher, Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Diet Therapy*. Assistant Professor of the Department of Gastroenterology and Dietology, Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. Phone: +7 (499) 613-71-01. ORCID: 0000-0001-9557-387X.

Zubovich Andrey Igorevich, PhD, Researcher, Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Diet Therapy*. Phone: +7 (499) 794-36-52. ORCID: 0000-0002-2966-5618.

* Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety. Address: 115446, Moscow, Kashirskoe highway, 21. E-mail: mailbox@ion.ru.

УДК 615.06

Об ограничениях в применении мелкодисперсных энтеросорбентов

О.О. Новиков^{1,4}, д.фарм.н., профессор, **Е.Т. Жиликова**², д.фарм.н., профессор, **Л.В. Золотарева**³, д.м.н., доцент, **М.Ю. Новикова**⁴, к.фарм.н., доцент, **А.В. Бондарев**², к.фарм.н.

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный

исследовательский университет», г. Белгород, Россия

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», г. Москва, Россия

⁴ ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз», московский филиал, г. Москва, Россия

UDC 615.06

РЕЗЮМЕ. Существуют определенные сложности при приеме отдельных энтеросорбентов, что связано с их физическими свойствами и использованной лекарственной формой. Данный обзор направлен на выявление проблем в области безопасного применения энтеросорбционных средств и биологически активных добавок.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ЭНТЕРОСОРБЕНТЫ, ПОРОШКИ, ПРОБЛЕМЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Новиков О.О., Жиликова Е.Т., Золотарева Л.В. и соавт. Об ограничениях в применении мелкодисперсных энтеросорбентов. Медицинский оппонент. 2022; 1 (17): 32–38.

Problems of the Practical Application of Powder Enterosorbents

O.O. Novikov^{1,4}, **E.T. Zhilyakova**², **L.V. Zolotareva**³, **M.Yu. Novikova**⁴, **A.V. Bondarev**²

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

² Belgorod National Research University, Belgorod, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

⁴ Medical University «Reaviz», Moscow branch, Moscow, Russia

SUMMARY. There are certain difficulties associated directly with the intake of individual enterosorbents due to their physical properties and the used dosage form. This literature review is aimed at identifying problems associated with the safe use of enterosorption drugs and biologically active additives.

KEYWORDS: ENTEROSORBENTS, POWDERS, PROBLEMS OF PRACTICAL APPLICATION

FOR CITATION: Novikov O.O., Zhilyakova E.T., Zolotareva L.V. et al. Problems of the practical application of powder enterosorbents. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2022; 1 (17): 32–38.

Введение

К универсальному методу лечения пациентов с выраженной интоксикацией относится применение энтеросорбентов, которые обладают способностью связывать инфекционные агенты и патологические продукты обмена. Данные лекарственные средства обеспечивают искомое дезинтоксикационное действие [1, 2].

Энтеросорбция как метод эфферентной терапии стала известна много тысячелетий назад, но только после того, как в XVIII веке Т.Е. Ловиц открыл сорбционные свойства угля, энтеросорбенты нашли широкое применение в медицинской практике для борьбы с диспепсическими расстройствами.

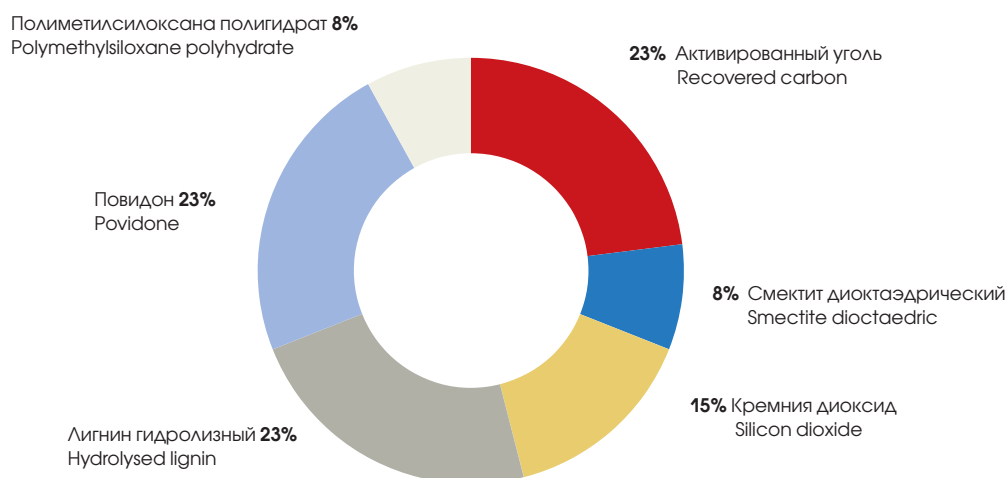
На сегодняшний день энтеросорбционные средства различной химической природы успешно прошли клиническую апробацию во многих медучреждениях при лечении большого количества заболеваний и их осложнений [3].

В настоящее время в медицинской практике используется значительный арсенал энтеросорбирующих препаратов, и их спектр постоянно расширяется [4]. Врач и сам пациент могут осознанно выбирать как конкретный энтеросорбент, так и лекарственную форму, в виде которой он предлагается [5].

В Российской Федерации зарегистрировано 14 фармацевтических субстанций, которые используются при производстве энтеросорбирующих препаратов. Также регистрацию прошли 32 лекар-

Рисунок 1. Структура ассортимента фармацевтических субстанций, применяемых при производстве энтеросорбентов (6)

Figure 1. Structure of the assortment of pharmaceutical substances used in the production of enterosorbents (6)



ственных средства с целевым фармакологическим действием. На **рис. 1** представлен ассортимент фармацевтических субстанций, применяемых при производстве энтеросорбентов [6].

Однако существуют определенные сложности при приеме отдельных препаратов, связанные с их физическими свойствами и использованной лекарственной формой (**рис. 2**) [6].

На **рис. 2** отражена структура ассортимента лекарственных форм, в виде которых предлагаются на российском рынке энтеросорбционные средства [6]. Как видно, значительная их доля принадлежит порошкам (24%), что является важным для дальнейшего определения величины потенциальных клинических угроз.

Настоящий обзор данных направлен на выявление проблем в области безопасного использования энтеросорбционных лекарственных средств.

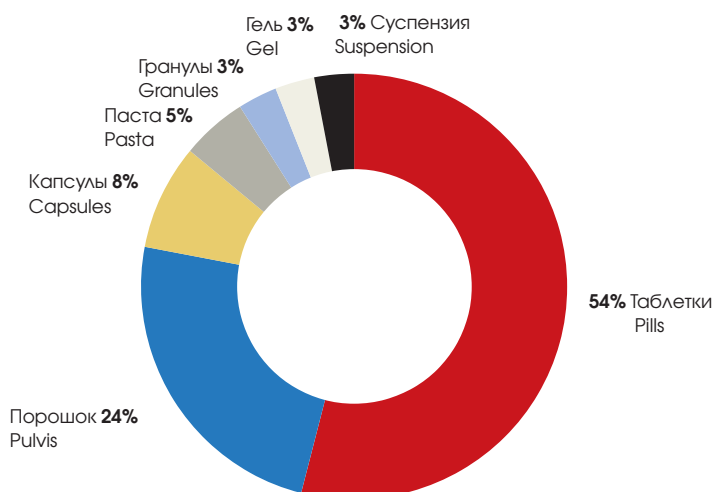
Проблема постоянного роста числа отравлений различной этиологии

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Национального центра по отравлениям США, частота различных интоксикаций за последние годы возросла [7].

Выведение микроорганизмов, различных токсинов (в т. ч. продуцируемых самими микроорганизмами), аллергенов, медиаторов, продуктов аллергической реакции, метаболитов, перекисных соединений из макроорганизма является серьезной практической задачей современной медицины и необходимым условием выздоровления. Этиологическая структу-

Рисунок 2. Существующие лекарственные формы энтеросорбентов (6)

Figure 2. Existing dosage forms of enterosorbents (6)



ра возбудителей инфекционных процессов в последнее время изменилась, особенно с появлением коронавирусных инфекций.

Однако острые кишечные инфекции (ОКИ), или диарейные болезни (по терминологии ВОЗ), по-прежнему остаются весомым поводом для применения энтеросорбентов. ОКИ преимущественно распространены в развивающихся странах, в то же время и для развитых стран они сохраняют свою высокую социально-экономическую и медицинскую значимость. Так, по оценке ВОЗ, острые кишечные инфекции ежегодно служат причиной 1,8 млн детских смертей. Примерно 30% населения промышленно развитых стран ежегодно страдает диарейными болезнями (преимущественно пищевого происхождения). В 2011 году, по оценке Центра по контролю и профилактике заболеваний США, было зарегистрировано 48 млн случаев этих заболеваний, которые привели к 128 000 случаям госпитализации и 3 000 смертей. В 2018 году в России фиксировалось более 816 тыс. случаев таких болезней. Они привели к 305 летальным исходам. Нарастающие темпы глобализации и интенсификация производств, связанных с обеспечением населения пищевыми продуктами, в настоящее время являются основными факторами риска в расширении спектра этиологических агентов острых кишечных инфекций и, следовательно, вероятности осложнения эпидемической ситуации. На характер эпидемической обстановки влияет как эволюция самих микроорганизмов, так и связанные с ней изменения устойчивости возбудителей, в том числе к лекарственным средствам и дезинфектантам [8].

Таким образом, одним из эффективных инструментов основной и вспомогательной терапии признается метод энтеросорбции, который заслуженно получил широкое распространение в клинической дезинтоксикационной практике.

Современные энтеросорбционные лекарственные средства должны соответствовать определенным требованиям. К последним относятся отсутствие токсического действия, обеспечение травмобезопасности в отношении слизистых оболочек, способность хорошо эвакуироваться из кишечника, гарантия непроницаемости его частиц в системный кровоток, высокая адсорбционная активность и удобная лекарственная форма, в частности приемлемая для использования в педиатрической практике [9, 10].

Проблема проникновения частиц энтеросорбента в системный кровоток

Как правило, главным критерием выбора того или иного энтеросорбента является его активная поверхность. Чем меньше размер частиц энтеросорбционного лекарственного средства, тем больше суммарная площадь этой поверхности. Наличие пористой структуры энтеросорбента увеличивает ее площадь [11].

В настоящее время для высокодисперсных частиц используют термин «наночастицы», который подчеркивает их малый размер. У энтеросорбен-

Примерно 30% населения промышленно развитых стран ежегодно страдает диарейными болезнями (преимущественно пищевого происхождения). В 2011 году, по оценке Центра по контролю и профилактике заболеваний США, было зарегистрировано 48 млн случаев этих заболеваний, которые привели к 128 000 случаям госпитализации и 3 000 смертей. В 2018 году в России фиксировалось более 816 тыс. случаев таких болезней



тов, имеющих нанометровый диапазон, активная поверхность определяется только самим размером этих частиц. Причем последние пор не имеют [12]. К таким энтеросорбционным средствам относятся полисорб и асорб, содержащие диоксид кремния или нанокремнезем, а также ряд других препаратов.

Как отмечалось выше, в числе требований к безопасности энтеросорбента — непроницаемость его частиц в системный кровоток, что не согласуется со свойствами частиц нижнего нанометрового диапазона. Хотя и гораздо более крупные твердые частицы в диапазоне микрометров могут попадать из пищеварительного тракта в организм [12]. Это явление называется персорбцией. Оно подразумевает механический парацеллюлярный переход твердых частиц через однослойный эпителий слизистой оболочки кишечника. Частицы энтеросорбента в макрокорпускулярной форме «втираются» в слизистую при прохождении через ЖКТ. Они проходят между эпителиальными клетками в субэпителиальный слой. Далее частицы попадают по лимфатическим сосудам и брыжеечным венам в системный кровоток, где остаются в течение значительного времени. Последствия этого проникновения не могут быть различными для макроорганизма [13].

Для субмикронного размера частиц энтеросорбента, вне зависимости от составляющего его материала, характерен эффект Хербста — Фолькхаймера. Это гарантированное проникновение (персорбция) его микрочастиц через слизистую кишечника с последующим распределением в капиллярах практически всех органов и тканей. По такой причине рекомендуется воздержаться как от приема данного препарата при заболеваниях, связан-

ных с массивной десквамацией эпителия, наличием язв и эрозий, так и от использования его взвесей для лаважа обширных раневых поверхностей, чреватого риском легочной эмболии [14].

По данным электронно-микроскопических исследований, чем меньше частица энтеросорбента, тем легче она проходит через слизистую оболочку ЖКТ. Поглощение частиц осуществляется в тонком кишечнике путем абсорбции через единичные деградирующие энтероциты в процессе вытеснения из ворсинок. При этом в тонкой кишке в течение минуты образуется от 10 до 60 млн эпителиальных клеток. Одновременно такое же их количество погибает. Таким образом, в кишечнике каждую минуту появляется до 60 млн деградирующих клеток, способных пропускать твердые частицы [15].

Специалисты провели морфологическое изучение действия разных сорбентов на состояние слизистой оболочки ЖКТ крыс линии Wistar. Так, после десяти дней приема активированного угля у животных развивался хронический гастрит, еюнит, колит разной степени выраженности. Во всех случаях наблюдались отек подслизистого слоя, инфильтрация лимфоцитами, плазматическими клетками и эозинофилами [16].

В эксперименте на животных удалось также зафиксировать глубокое проникновение мелкодисперсных частиц лигниновых сорбентов в слизистую и подслизистую оболочки ЖКТ, отложение их на поверхности энтероцитов и накопление в подслизистых лимфатических узлах.

Для угольных сорбентов характерна неоднородность структурных элементов. Это обуславливает возможность попадания пылевых частиц в кровеносное русло с последующим оседанием в различных органах. Мелкодисперсные частицы нанокремнезема также имеют высокую степень адгезии по отношению к клеточной мембране. Как следствие, они проникают в системный кровоток и живые ткани, где медленно развиваются гранулемы [17].

В настоящее время существуют классификации энтеросорбирующих препаратов по показателю активной поверхности. Энтеросорбционные средства с ее максимальным значением называют современными энтеросорбентами последнего поколения. Активная поверхность таких препаратов обеспечивается наноразмерностью их частиц [18]. Можно предположить, что применение сорбентов с подобной размерностью частиц связано с возникновением дополнительных клинических рисков.

В связи с этим был рассмотрен физико-химический аспект взаимодействия наноразмерного кремнезема и его модифицированных форм с поверхностью клеток [19]. Для всех дисперсий фиксировалось увеличение степени гемолиза с повышением концентрации нанокремнезема. По отношению к эритроцитам у суспензии нано-SiO₂ было выражено мембраноповреждающее действие.

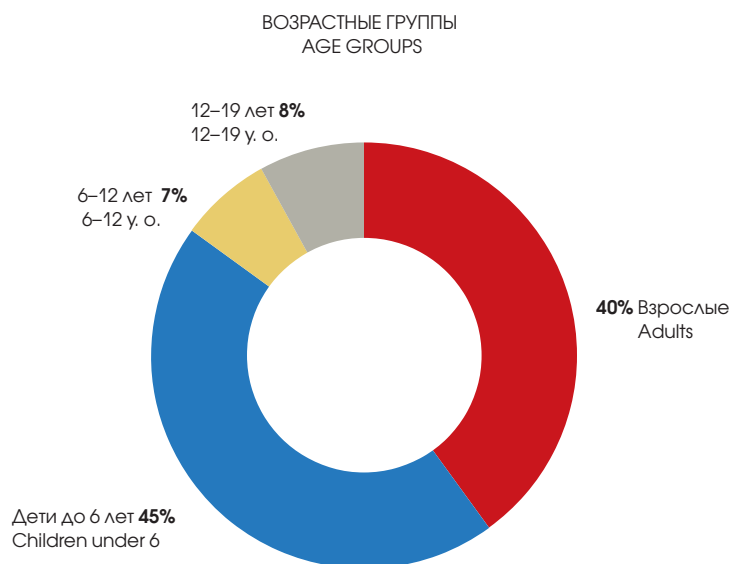
Выше уже отмечалось, что такое действие нанокремнезема можно объяснить наличием гидроксильного покрова частиц (силанольные группы). После блокировки гидроксильных групп минимальным количеством белка или водорастворимыми полимерами гемолитический эффект исчезает. Это доказывает, что к ключевому звену в механизме мембранолиза относится взаимодействие поверхностных ОН-групп с мембранными белками [19].

Было установлено, что нанокремнезем связывает значительное количество Т-лимфоцитов: при его концентрации 6 мг/мл их количество по сравнению с контролем уменьшалось почти вдвое. Число В-лимфоцитов также сокращалось, но в меньшей степени. Адсорбируясь на Т-лимфоцитах, нано-SiO₂, вероятно, блокирует специфические рецепторы, так как значительно уменьшается количество Т-лимфоцитов, образующих розетки с четырьмя и более эритроцитами [19].

Следует также отметить, что появление на поверхности частиц энтеросорбента определенно количества ОН-групп практически устраняет

Рисунок 3. Частота отравлений в возрастных группах (по данным ВОЗ 2012 года)

Figure 3. Frequency of poisonings by age group (according to WHO 2012)



Современные энтеросорбционные лекарственные средства должны соответствовать определенным требованиям. К последним относятся отсутствие токсического действия, обеспечение травмобезопасности в отношении слизистых оболочек, способность хорошо эвакуироваться из кишечника, гарантия непроницаемости его частиц в системный кровоток, высокая адсорбционная активность и удобная лекарственная форма, в частности приемлемая для использования в педиатрической практике



их гемолитическое действие. Так, в отличие от гидрофильных мелкодисперсных сорбентов, полиметилсилоксана полигидрат (энтеросгель) почти не взаимодействует с клетками эпителия. Авторами представлены микрофотографии, на которых показано расположение отдельно частицы энтеросгеля на поверхности слизистой оболочки желудка крысы. С точки зрения физикохимии поверхностных явлений этот эффект можно охарактеризовать как отсутствие адгезии. Эластичные гелевидные частицы препарата образуют на поверхности слизистых оболочек слой, предохраняющий слизистые кишечника и других органов от различных повреждений.

Проблема вдыхания порошкообразных энтеросорбентов

Следует рассмотреть достаточно часто встречающуюся ситуацию, когда порошковый энтеросорбент попадает в дыхательные пути пациента в момент его приема. В доступных источниках можно найти немало фактов попадания таких порошкообразных средств, например полисорба, в дыхательную систему человека с различными для него последствиями [20–22].

Отдельно следует отметить частоту проникновения порошков в дыхательные пути у детей [23,

24]. Как известно, интоксикации в детском возрасте случаются довольно часто (рис. 3).

Как отражено на рис. 3, на детей разного возраста приходится 52% всех отравлений. Наиболее частая причина — употребление недоброкачественных продуктов питания. Например, в США такие случаи составляют 76 млн в год. В России указанная статистика не ведется.

В этой связи важно отдельно рассмотреть возможные последствия от попадания в дыхательные пути кремнийсодержащих порошков.

Следует отметить, что все изложенное выше о проницаемости твердых частиц через слизистые поверхности нашего организма применительно и к слизистой дыхательной системы. Однако стоит указать некоторые важные данные.

Общие характерные особенности пылевого воздействия на верхние отделы респираторного тракта — это сдвиг величины pH носового секрета в щелочную сторону, замедление транспортной функции мерцательного эпителия и морфологические изменения слизистой оболочки носовой полости [25].

Кремнеземная пыль также приводит к раздражению верхних дыхательных путей и бронхов. Например, если случайно вдохнуть диатомит, то он будет раздражать легкие, как при вдыхании пыли. При этом диоксид кремния вызывает воспаление и рубцевания легких (силикоз). Это состояние, чаще всего наблюдающееся у шахтеров, может закончиться летальным исходом [26].

При вдыхании мелкодисперсной респираторной пыли частицы проникают глубоко в легкие и достигают альвеол. По данным документа NIOSH Hazard Review: Health Effects of Occupational Exposure to Respirable Crystalline Silica, если вдохнуть пыль, содержащую кварц, то это грозит серьезными последствиями для здоровья — развитием силикоза, туберкулеза, хронического бронхита, эмфиземы и хронической почечной болезни. Кроме того, по мнению специалистов NIOSH, кристаллический кварц является потенциальным канцерогеном. Острый силикоз становится клинически заметным через короткий период времени после первого воздействия — от недель до 5 лет [27]. Ускоренный силикоз встречается гораздо реже хронического, но развивается быстрее. Острый силикоз наблюдается редко, однако это самая серьезная и смертельно опасная форма заболевания. В отличие от хронической и ускоренной формы, когда флюорография обычно фиксирует разбросанные небольшие (а возможно, и большие) потемнения, при остром течении флюорографические снимки показывают его похожим на диффузионную пневмонию. Это проявление можно объяснить обширным повреждением слизистой оболочки легких, из-за которого альвеолы наполняются жидкостью, содержащей белок, разлагающиеся клетки и другие материалы [28]. Нужно также отметить, что у больных силикозом выше риск развития туберкулеза и других инфекционных заболеваний [28].

Выводы

Благодаря представленному обзору можно сделать вывод, что на сегодняшний день существуют реальные проблемы, связанные с приемом энтеро-

сорбентов в порошкообразной форме. Так как эти препараты широко применяются в терапии отравлений и инфекционных заболеваний, выбор рациональной лекарственной формы становится важным для предотвращения кризисных ситуаций у пациента. Кроме того, современный ассортимент таких препаратов позволяет без труда заменить порошки

на иные лекарственные формы. Удачным практическим решением является использование гелевых энтеросорбентов. К тому же среди них присутствуют препараты с преимущественными физико-химическими свойствами. Так, например, частицы полиметилсилоксана имеют глобулярное строение, что усиливает поглотительные и защитные функции.

Литература/References

1. Козлов П.В. Применение пероральных энтеросорбентов в акушерской практике. Медицинский оппонент. 2019; 3 (7): 77–79. [Kozlov P.V. The use of enterosorbents in obstetric practice. Meditsinskiy opponet = Medical Opponent. 2019; 3 (7): 77–79. (In Russ.)].
2. Николаев В.Г., Михаловский С.В., Николаева В.В. и др. Энтеросорбция: состояние вопроса и перспективы на будущее. Вісник проблем біології і медицини. 2007; 4: 7–17. [Nikolaev V.G., Mikhailovsky S.V., Nikolaeva V.V. et al. Enterosorption: follow-up on the issue and prospects for the future. Vissnik problem biologii i mediny. 2007; 4: 7–17. (In Russ.)].
3. Белякова Н.А. Энтеросорбция. Центр сорбционной технологии. Л., 1991. 325 с. [Belyakova N.A. Enterosorption. Center for Sorption Technologies. St. Petersburg, 1991. 325 p. (In Russ.)].
4. Жилиякова Е.Т., Бондарев А.В. Обзор российских энтеросорбционных лекарственных средств. Ремедиум. 2014; 10: 40–47. [Zhilyakova E.T., Bondarev A.V. Review of Russian enterosorption drugs. Remedium. 2014; 10: 40–47. (In Russ.)].
5. Панфилова В.Н., Таранушенко Т.Е. Применение энтеросорбентов в клинической практике. Педиатрическая фармакология. 2012; 6 (9): 34–39. [Panfilova V.N., Taranushenko T.E. The use of enterosorbents in clinical practice. Pediatric Pharmacology. 2012; 6 (9): 34–39. (In Russ.)].
6. Бондарев А.В. Разработка состава и технологии гранулированной лекарственной формы с адсорбционным действием на основе монтмориллонитовой глины. Диссертация на соискание ученой степени к.фарм.н. Белгород, 2015. 138 с. [Bondarev A.V. Development of composition and technology of granulated dosage form with adsorptive action on the basis of montmorillonite clay. D. thesis for the degree of Candidate of Pharmaceutical Sciences. Belgorod, 2015. 138 p. (In Russ.)].
7. Жилиякова Е.Т., Бондарев А.В., Новикова М.Ю. Определение адсорбционных и микробиологических показателей медицинских глин. Научные ведомости БелГУ. Медицина. Фармация. 2014; 18 (189): 222–226. [Zhilyakova E.T., Bondarev A.V., Novikova M.V. Determination of adsorption and microbiological parameters of medical clays. Scientific Bulletin BelGU. Medicine. Pharmacy. 2014; 18 (189): 222–226. (In Russ.)].
8. Эпидемиологические особенности инфекций с фекально-оральным механизмом передачи возбудителей и надзор за ними в условиях мегаполиса [Электронный ресурс]. URL: [https://www.crie.ru/pdf/disser1\(linok\).pdf](https://www.crie.ru/pdf/disser1(linok).pdf) (дата обращения: 12.01.2022). [Epidemiological features of infections with fecal-oral mechanism of transmission of pathogens and their surveillance in megapolis conditions [Electronic resource]. URL: [https://www.crie.ru/pdf/disser1\(linok\).pdf](https://www.crie.ru/pdf/disser1(linok).pdf) (date of reference: 12.01.2022). (In Russ.)].
9. Нагорная Н.В., Лимаренко М.П. Энтеросорбция в педиатрической практике: выбор оптимального сорбента [Электронный ресурс]. Здоровье ребенка. 2010; 2 (23): 76–78. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/12697>. [Nagornaya N.V., Limarenko M.P. Enterosorption in pediatric practice: the choice of optimal sorbent [Electronic resource]. Health of the Child. 2010; 2 (23): 76–78. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/12697>. (In Russ.)].
10. Volkheimer G. The phenomenon of persorption: persorption, dissemination, and elimination of microparticles Gerhard Volkheimer. Innsbrucker Str. 58, D-10825 Berlin, Germany. Old Herborn University Seminar. Monograph 14: Intestinal translocation. Ed. By Heidt P.J., Nieuwenhuis P., Rusch V., van der Waaij D. Herborn Litterae, Herborn-Dill, Germany. 2021: 7–17.
11. Re-evaluation of silicon dioxide (E 551) as a food additive [Electronic resource]. URL: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2018.5088> (date of application: 12.01.2022).
12. Углеродные сорбенты в медицине и протеомике [Электронный ресурс]. URL: <https://www.sibran.ru/upload/iblock/e1a/e1a6ad5cb87cf4fdd32dbced8bd952f6.pdf/> (дата обращения: 12.01.2022). [Carbon sorbents in medicine and proteomics [Electronic resource]. URL: <https://www.sibran.ru/upload/iblock/e1a/e1a6ad5cb87cf4fdd32dbced8bd952f6.pdf/> (accessed 12.01.2022). (In Russ.)].
13. Passage of particles through the wall of the gastrointestinal tract [Electronic resource]. URL: <https://www.jstor.org/stable/3428287> (date of application: 12.01.2022).
14. Николаев В.Г. Современные энтеросорбенты и механизмы их действия. Эфферентная терапия. 2005; 4 (11): 3–17. [Nikolaev V.G. Modern enterosorbents and mechanisms of their action. Efferent Therapy. 2005; 4 (11): 3–17. (In Russ.)].
15. Морозов И.А., Лысков Ю.А., Питран В.В. и др. Всасывание и секреция в тонкой кишке. М.: Медицина, 1988. 220 с. [Morozov I.A., Lysikov Yu.A., Pitran V.V. et al. Absorption and secretion in the small intestine. Moscow: Medicine, 1988. 220 p. (In Russ.)].
16. Изучение действия разных сорбентов на состояние слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта [Электронный ресурс]. URL: <https://www.lvrach.ru/2008/07/5550742> (дата обращения: 12.01.2022). [Study of the action of different sorbents on the state of the mucous membrane of the gastrointestinal tract [Electronic resource]. URL: <https://www.lvrach.ru/2008/07/5550742> (date of reference: 12.01.2022). (In Russ.)].
17. Величковский Б.Т. Об экспресс-методе прогнозирования возможного патологического влияния наночастиц на организм [Электронный ресурс]. Пульмонология. 2009; 4. URL: <http://www.pulmonology.ru> (дата обращения: 12.01.2022). [Velichkovsky B.T. On the express method of predicting the possible pathological effect of nanoparticles on the body [Electronic resource]. Pulmonology. 2009; 4. URL: <http://www.pulmonology.ru> (date of reference: 12.01.2022). (In Russ.)].
18. Зверніться до сторінок [Электронный ресурс]. URL: <http://www.krugosvet.ru/articles/112/1011275/1011275a1.htm> (дата обращения: 12.01.2022). [Refer the pages [Electronic resource]. URL: <http://www.krugosvet.ru/articles/112/1011275/1011275a1.htm> (date of access: 12.01.2022). (In Russ.)].
19. Геращенко И.И. Мембранотропные свойства наноразмерного кремнезема. Институт химии поверхности имени А.А. Чуйко Национальной академии наук Украины. Поверхность. 2009; 1 (16): 288–306. [Gerashchenko I.I. Membranotropic properties of nanosized silica. Institute of Surface Chemistry named after A.A. Chuiko of the National Academy of Sciences. Surface. 2009; 1 (16): 288–306. (In Russ.)].
20. Энтеросорбенты. Полисорб МП — отзыв медика [Электронный ресурс]. URL: <https://irecommend.ru/content/khudeem-i-uluchshaem-obmen-veshchestv-tak-zhe-lechim-otravlenie-allergiyu-pryshchi-rotavirus> (дата обращения: 12.01.2022). [Enterosorbents. Polysorb MP — a review of the medic [Electronic resource]. URL: <https://irecommend.ru/content/khudeem-i-uluchshaem-obmen-veshchestv-tak-zhe-lechim-otravlenie-allergiyu-pryshchi-rotavirus>

- allergiyu-pryshchi-rotavirus (date of reference: 12.01.2022). (In Russ.)).
21. Кедровый сорбент [Электронный ресурс]. URL: <https://megre.ru/company/news/kedrovyu-sorbent-testiruyte-so-skidkoy-60/> (дата обращения: 12.01.2022). [Cedar sorbent [Electronic resource]. URL: <https://megre.ru/company/news/kedrovyu-sorbent-testiruyte-so-skidkoy-60/> (date of reference: 12.01.2022). (In Russ.)).
 22. Разводил мне полисорб и решил его понюхать... [Электронный ресурс]. URL: <https://www.baby.ru/blogs/post/514860027-91995641/>, <https://myhairstyles.ru/info/vdohnula-polisorb-cto-delat/> (дата обращения 12.01.2022). [Diluted polysorb for me and decided to smell it... [Electronic resource]. URL: <https://www.baby.ru/blogs/post/514860027-91995641/>, <https://myhairstyles.ru/info/vdohnula-polisorb-cto-delat/> (date of reference: 12.01.2022). (In Russ.)).
 23. Единственная предосторожность: чтобы малыш случайно не вдохнул сухой порошок, из него желательно приготовить некую пастообразную кашичку [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ozon.ru/product/fito-mineralnyu-poroshok-kokteyl-dlya-chistki-zubov-i-ukrepleniya-desen-miks-3-belaya-noch-90ml-307747256/?sh=yj1ZmGsg> (дата обращения: 12.01.2022). [The only precaution: so that the baby does not inhale the dry powder accidentally, it is advisable to prepare some pasty mush from it [Electronic resource]. URL: <https://www.ozon.ru/product/fito-mineralnyu-poroshok-kokteyl-dlya-chistki-zubov-i-ukrepleniya-desen-miks-3-belaya-noch-90ml-307747256/?sh=yj1ZmGsg> (accessed 12.01.2022). (In Russ.)).
 24. Белгородские врачи рассказывают [Электронный ресурс]. URL: <https://www.belpressa.ru/society/bezopasnost/9886.html> (дата обращения: 12.01.2022). [The Belgorod doctors tell us [Electronic resource]. URL: <https://www.belpressa.ru/society/bezopasnost/9886.html> (date of access: 12.01.2022). (In Russ.)).
 25. Заболевания верхних дыхательных путей, вызванные воздействием промышленных аэрозолей [Электронный ресурс]. URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-rinologiya/2016/4/downloads/ru/1086954742016041030> (дата обращения: 12.01.2022). [Upper respiratory tract diseases caused by exposure to industrial aerosols [Electronic resource]. URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-rinologiya/2016/4/downloads/ru/1086954742016041030> (date of reference: 12.01.2022). (In Russ.)).
 26. Диатомит пищевой [Электронный ресурс]. URL: <https://moskva.i-mne.com/product/diatomit-pischevoy-300g-td-arkada> (дата обращения: 12.01.2022). [Diatomite for food [Electronic resource]. URL: <https://moskva.i-mne.com/product/diatomit-pischevoy-300g-td-arkada> (date of reference: 12.01.2022). (In Russ.)).
 27. Schulte P.A., Rice F.L., Key-Schwartz R.J. et al. NIOSH hazard review: health effects of occupational exposure to respirable crystalline silica. U.S. Department of Health, Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH). 2002; 129.
 28. Davis G.S, Hendrick D.J., Burge P.S. et al. Silicosis. Occupational disorders of the lung: recognition, management, and prevention. W.B. Saunders, 2002: 105–127.

Вклад авторов. О.О. Новиков, Е.Т. Жилиякова, Л.В. Золотарева, М.Ю. Новикова, А.В. Бондарев: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Authors contributions. O.O. Novikov, E.T. Zhilyakova, L.V. Zolotareva, M.Yu. Novikova, A.V. Bondarev: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 27.12.2021.
Принята к публикации: 31.01.2022.
Article received: 27.12.2021.
Accepted for publication: 31.01.2022.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Новиков Олег Олегович, д.фарм.н., профессор, заместитель директора по научной работе НОРЦ «Фармация» РУДН. Заведующий кафедрой фармациии Медицинского университета «Реавиз». Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8, к. 2. Телефон: +7 (499) 936-87-87. E-mail: information@rudn.ru. ORCID: 0000-0002-7038-9803.

Жилиякова Елена Теодоровна, д.фарм.н., профессор, заведующая кафедрой фармацевтической технологии Белгородского государственного национального исследовательского университета. Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85. Телефон: +7 (4722) 30-14-27. E-mail: Info@bsu.edu.ru. ORCID: 0000-0002-8685-1601.

Золотарева Лилия Васильевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры микробиологии имени академика З.В. Ермольевой Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования. Адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. Телефон: +7 (800) 505-22-12. E-mail: rmapo@rmapo.ru. ORCID: 0000-0003-4658-0912.

Новикова Марина Юрьевна, к.фарм.н., доцент, декан фармацевтического факультета, доцент кафедры фармациии Медицинского университета «Реавиз». Адрес: 107564, г. Москва, ул. Краснобогатырская, д. 2, стр. 2, подъезд 22. Телефон: +7 (800) 600-24-00. E-mail: msk@reaviz.ru. ORCID: 0000-0002-1804-6619.

Бондарев Александр Васильевич, к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической технологии Белгородского государственного национального исследовательского университета. Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85. Телефон: +7 (4724) 82-25-84. E-mail: Info@bsu.edu.ru. ORCID: 0000-0003-0077-7031.

AUTHORS INFORMATION

Novikov Oleg Olegovich, PharmDr., Professor, Deputy Director for scientific work of Scientific and Research Center «Pharmacy» PFUR. Head of the Department of Pharmacy, Medical University «Reaviz». Address: 8 Miklukho-Maklaya St., bld. 2, Moscow, 117198, Russia. Phone: +7 (499) 936-87-87. E-mail: information@rudn.ru. ORCID: 0000-0002-7038-9803.

Zhilyakova Elena Theodorovna, PharmDr., Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Technology of Belgorod State National Research University. Address: 85 Pobedy St., Belgorod, Russia, 308015. Phone: +7 (4722) 30-14-27. E-mail: Info@bsu.edu.ru. ORCID: 0000-0002-8685-1601.

Zolotareva Liliya Vasilievna, PhD, Associate Professor, Professor, Academician Z.V. Ermolieva Department of Microbiology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. Address: 125993, Moscow, 2/1 Barrikadnaya St., bld. 1. Phone: +7 (800) 505-22-12. E-mail: rmapo@rmapo.ru. ORCID: 0000-0003-4658-0912.

Novikova Marina Yurievna, Candidate of Pharmacy, Associate Professor, Dean of the Faculty of Pharmacy, Associate Professor of the Department of Pharmacy at Medical University «Reaviz». Address: 2 Krasnobogatyrskaya St., bld. 2, entrance 22, Moscow, Russia, 107564. Phone: +7 (800) 600-24-00. E-mail: msk@reaviz.ru. ORCID: 0000-0002-1804-6619.

Bondarev Aleksandr Vasilievich, Candidate of Pharmacy, Associate Professor at the Department of Pharmaceutical Technology, Belgorod National Research University. Address: 85 Pobedy str., Belgorod, Russia, 308015. Phone: +7 (4724) 82-25-84. E-mail: Info@bsu.edu.ru. ORCID: 0000-0003-0077-7031.

УДК 616.379-008.64-03

Изменение показателей перекисного окисления липидов на фоне комплексного лечения сахарного диабета 2-го типа

Х.Х. Шарафетдинов, д.м.н., **О.А. Плотникова**, к.м.н., **В.В. Пилипенко**, к.м.н.,
Р.И. Алексеева, к.м.н., **В.А. Алексеев**, **Ю.В. Фролова**, к.т.н.

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

РЕЗЮМЕ. В исследование было включено 30 больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа, проходящих стандартную сахароснижающую терапию. В течение двух недель пациенты из основной группы получали гипокалорийную диету с включением специализированного пищевого продукта (СПП) с модифицированным углеводным профилем, из группы сравнения — гипокалорийный рацион без СПП. Активность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивалась по уровню малонового диальдегида (МДА) и гидроперекисей липидов в сыворотке с определением ее антиоксидантной активности. Во время комплексной терапии (КТ) отмечено достоверное снижение содержания МДА в сыворотке крови в среднем на 25,3% от исходного уровня. КТ с включением в гипокалорийную диету СПП с модифицированным углеводным профилем способствует улучшению показателей ПОЛ у больных СД 2-го типа.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ГИПОКАЛОРИЙНАЯ ДИЕТА, МАЛОНОВЫЙ ДИАЛЬДЕГИД, ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ, САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-ГО ТИПА, СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ ПИЩЕВОЙ ПРОДУКТ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Шарафетдинов Х.Х., Плотникова О.А., Пилипенко В.В. и соавт. Изменение показателей перекисного окисления липидов на фоне комплексного лечения сахарного диабета 2-го типа. Медицинский оппонент. 2022; 1 (17): 39–43.

KEYWORDS: HYPOCALORIC DIET, MALONDIALDEHYDE, LIPID PEROXIDATION, TYPE 2 DIABETES MELLITUS, SPECIALIZED FOOD PRODUCT

FOR CITATION: Sharafetdinov Kh.Kh., Plotnikova O.A., Pilipenko V.V. et al. Change of lipid peroxidation indicators on the background of complex treatment of type 2 diabetes mellitus. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2022; 1 (17): 39–43.

UDC 616.379-008.64-03

Change of Lipid Peroxidation Indicators on the Background of Complex Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus

Kh.Kh. Sharafetdinov, O.A. Plotnikova, V.V. Pilipenko, R.I. Alekseeva, V.A. Alekseev, Yu.V. Frolova

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

SUMMARY. The study included 30 patients with type 2 diabetes (DM) receiving standard hypoglycemic therapy. For 2 weeks, the patients of the main group received a hypocaloric diet with the inclusion of a specialized food product (SFP) with a modified carbohydrate profile, the patients of the comparison group received a hypocaloric diet without the inclusion of SFP. The activity of lipid peroxidation (LP) processes was assessed by the level of malondialdehyde (MDA) and lipid hydroperoxides in serum with determination of its antioxidant activity. In the course of complex therapy, there was a significant decrease in the content of MDA in the blood serum by an average of 25,3% from the baseline level. Complex therapy of patients with inclusion in a hypocaloric diet of SFP with a modified carbohydrate profile contributes to the improvement of LP indicators in patients with type 2 diabetes.

Введение

Сахарный диабет является важнейшей медико-социальной проблемой, что связано с высокой распространенностью заболевания, хроническим течением, высоким риском системных сосудистых осложнений, приводящих к ранней инвалидизации и смертности больных СД.

Результаты первого национального эпидемиологического кросс-секционного исследования NATION, проведенного в 8 федеральных округах РФ, охватившего 26 620 человек, показали, что распространенность сахарного СД 2-го типа среди взрослого населения России составляет 5,4% (около 6 млн человек в данной возрастной группе). При этом более половины лиц, страдающих сахарным диабетом (54%), не знали о наличии у них заболевания [1]. РФ занимает седьмое место среди десяти стран с наибольшим количеством пациентов с СД.

Основными причинами фатальных событий у больных сахарным диабетом являются его поздние осложнения. Это нефропатия, ретинопатия, поражение магистральных сосудов сердца, головного мозга, периферических сосудов нижних конечностей [2].

Установлено, что ключевую роль в развитии макро- и микрососудистых осложнений, связанных с сахарным диабетом 2-го типа, играет оксидативный стресс [3–6]. Свободнорадикальное окисление липидов является неотъемлемой частью таких жизненно важных процессов, как перенос электрона флавиновыми элементами, обновление состава липидов биомембран, окислительное фосфорилирование в митохондриях, митогенез, проведение нервного импульса и др. Как известно, радикалы гидроксисла оказывают повреждающее, мутагенное или летальное воздействие на живые клетки. Это происходит из-за их исключительно высокой реакционной способности. В биологических мембранах радикалы гидроксисла инициируют реакции перекисного окисления липидов, продуктами которых являются гидроперекиси липидов (ГПЛ) и малоновые диальдегиды. Избыточное образование продуктов ПОЛ оказывает повреждающее действие на уровне клеток. Их цитотоксичность связана с накоплением перекисей липидов в липопroteинах высокой плотности.

Основными причинами фатальных событий у больных сахарным диабетом являются его поздние осложнения. Это нефропатия, ретинопатия, поражение магистральных сосудов сердца, головного мозга, периферических сосудов нижних конечностей

Избыточное образование продуктов ПОЛ оказывает повреждающее действие на уровне клеток. Их цитотоксичность связана с накоплением перекисей липидов в липопroteинах высокой плотности

В последнее десятилетие пристальное внимание уделяется разработке персонализированных подходов к лечению СД 2 типа, в том числе путем использования в комплексной терапии специализированных пищевых продуктов (СПП) с оптимизированным химическим составом [7]. Создание СПП с модифицированным углеводным профилем, эффективность которых подтверждена результатами экспериментальных и клинических исследований, является важным направлением диетологии и нутрициологии. Разработана рецептура СПП с модифицированным углеводным профилем, содержащим в своем составе пищевые ингредиенты, обладающие антиоксидантным действием [8].

Целью исследования было изучение показателей ПОЛ у пациентов с СД 2 типа в процессе комплексной терапии.

Пациенты и методы

Исследование выполнено на базе отделения болезни обмена веществ и диетотерапии ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи. В нем участвовали 30 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, находящихся на пероральной сахароснижающей терапии и отобранных в соответствии с критериями включения и исключения. Исследование было выполнено согласно стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципам Хельсинкской декларации. Протокол одобрен Комитетом по этике ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи. От всех участников было получено письменное информированное согласие.

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

Критерии исключения: СД 1-го типа; возраст — менее 35 лет и старше 69 лет; метаболическая декомпенсация СД; инсулинопотребность; острые хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (или обострения) и другие острые болезни.

Включенные в исследование пациенты были разделены на две однотипные по возрасту и длительности заболевания группы (по 15 человек в каждой): основную и группу сравнения. У всех больных выявлено ожирение: I степени — у 18,5% человек, II степени — у 25,9%, III степени — у 55,6%.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа ($M \pm m$)**Table 1. Clinical characteristics of patients with type 2 diabetes ($M \pm m$)**

Показатель Indicator	Основная группа Main group	Группа сравнения Comparison group
Возраст, годы Age, years	60,3 ± 1,86	61,1 ± 3,50
Длительность заболевания, годы Duration of the disease, years	8,0 ± 0,89	7,85 ± 0,76
Масса тела, кг Body weight, kg	113,04 ± 5,96	114,09 ± 6,53
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	42,10 ± 2,02	42,45 ± 1,95
Базальная гликемия, ммоль/л Basal glycemia, mmol/l	7,37 ± 0,52	7,01 ± 0,54
HbA1c, % HbA1c, %	6,13 ± 0,17	6,1 ± 0,19

Разработана рецептура
СПП с модифицированным
углеводным профилем,
содержащим в своем
составе пищевые
ингредиенты, обладающие
антиоксидантным действием



Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов, страдающих СД 2-го типа, представлена в **табл. 1**.

92,5% больных получали комбинированную пероральную сахароснижающую терапию метформинем, ингибиторами дипептидилпептидазы-4, ингибиторами натрий-глюкозных котранспортеров 2-го типа. Из них 54% находились на терапии метформинем.

В течение 14 дней все пациенты соблюдали стандартную гипокалорийную диету (1 550 ккал/сут). Больные из основной группы получали СПП в виде напитка (30 г сухой смеси на 150 мл воды) на второй завтрак вместо углеводсодержащего блюда. В состав СПП с модифицированным углеводным профилем включены мальтит, мононенасыщенные жирные кислоты, концентрат белка молочной сыворотки, молочный белок (казеин), среднецепочечные триглицериды, цитрат калия, комплекс полифенолов, лактат магния, карбонат кальция, инулин, пектин, ароматизатор натуральный «клубника», ароматизатор натуральный «ваниль», премикс витаминов (С, В₁, В₂, В₆, В₁₂, РР, фолиевая кислота, пантотеновая кислота, А, D₃, Е, К₁, биотин), премикс минеральный (железо, цинк, медь, марганец, хром, селен, йод, молибден), концентрат свекольного сока (краситель),

подсластитель «Стевилия Е» (эритритол (Е968), экстракт стевии (Е960)).

Определение содержания ГПЛ в сыворотке крови проводили по методике [9]: к 100 мкл сыворотки приливали 900 мкл реактива FOX (0,25 mM FeSO₄, 25 mM H₂SO₄, 0,1 mM ксиленолового оранжевого) и инкубировали при комнатной температуре в течение 30 минут при постоянном встряхивании. Далее реакцию смесь центрифугировали при 15 000 g в течение 10 минут и определяли содержание гидроперекисей липидов в супернатанте спектрофотометрическим методом при длине волны 560 нм, используя калибровочную кривую H₂O₂.

В основе методики определения содержания МДА в сыворотке крови лежит реакция между МДА и тиобарбитуровой кислотой (ТБК) с образованием триметинового комплекса [10]. В центрифужную пробирку, содержащую 0,2 мл сыворотки крови, добавляли 3,0 мл 2,0% ортофосфорной кислоты и 1,0 мл 0,8% раствора ТБК с последующим инкубированием на водяной бане при температуре 100 °С в течение 45 минут. Далее пробы охлаждали, вносили по 3,0 мл n-бутанола. Содержимое каждой пробирки тщательно встряхивали до образования белой суспензии с последующим центрифугированием в течение 25 минут при 4 000 об/мин. Определение оптической плотности проводили в окрашенных супернатантах при длине волны 535 нм (с коррекцией при длине волны 580 нм). В расчетах использовали коэффициент молярной экстинкции МДА: $\varepsilon = 1,56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

Антиоксидантную активность (АОА) оценивали по способности системы Fe³⁺-TPTZ восстанавливаться до формы Fe²⁺-TPTZ, используя тест-систему FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power) [11]. Исследуемый материал в количестве 62 мкл вносили в реакционную среду общим объемом 1,86 мл, содержащую 0,83 mM 2,4,6-трипиридил-s-триазина (TPTZ) и 1,67 mM FeCl₃·6H₂O в 0,25 M ацетатном буфере pH 3,6, с последующим измерением оптической плотности при длине волны 593 нм в течение 4 минут.

Таблица 2. Динамика показателей ПОЛ у больных сахарным диабетом 2-го типа на фоне лечения (M ± m)

Table 2. Dynamics of LP indicators in patients with type 2 diabetes during treatment (M ± m)

Показатель Indicator	Основная группа Main group		Группа сравнения Comparison group	
	1	2	1	2
ГПЛ, мкмоль/мл Lipid hydroperoxides, μmol/ml	0,080 ± 0,045	0,082 ± 0,04	0,100 ± 0,02	0,095 ± 0,023
МДА, мкмоль/л MDA, μmol/ml	2,734 ± 0,276	2,042 ± 0,231*	2,615 ± 0,593	2,755 ± 0,796
АОА, μM Antioxidant activity, μM	1123,0 ± 195,5	1146,8 ± 203,1	1294,1 ± 262,9	1350,9 ± 324,7

Примечание: 1 — до лечения, 2 — после курса лечения.

* p < 0,05 (изменение показателя по сравнению с исходным уровнем).

Note: 1 — before treatment, 2 — after the course of treatment.

* p < 0,05 (change in the indicator compared to the baseline level).

Результаты исследования статистически обработаны с использованием программы SPSS 22.0 для Windows. Все данные представлены в виде средних величин и их стандартной ошибки (M ± m). Достоверность межгрупповых различий оценивали по критерию Стьюдента и U-критерию Манна — Уитни, а также на основе дисперсионного анализа.

Результаты исследования и их обсуждение

Динамика показателей ПОЛ у больных СД 2-го типа на фоне лечения представлена в табл. 2.

Из табл. 2 следует, что в основной группе на фоне лечения отмечено достоверное снижение содержания МДА в сыворотке крови в среднем на 25,3% от исходного уровня (p < 0,05). В группе сравнения динамика показателей ПОЛ была менее выраженной и статистически незначимой.

В связи с тем, что процессы ПОЛ представляют собой цепную реакцию, их молекулярные продукты принято делить на первичные (гидроперекиси, диеновые конъюгаты и др.), вторичные (МДА, три-

еновые конъюгаты) и конечные. Применение различных антиоксидантов снижает содержание первичных и вторичных продуктов ПОЛ [12]. В состав СПП для больных СД включают различные антиоксиданты и фитохимические вещества с целью получения продукции защитного или профилактического воздействия на диабет и его осложнения.

Отмеченный антиоксидантный эффект комплексной терапии у пациентов из основной группы, по-видимому, связан с включением в состав СПП с модифицированным углеводным профилем комплекса полифенолов, витаминов А и Е, оказывающих благоприятное влияние на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний [13] и обладающих антиоксидантным действием [14, 15].

Выводы

Проведенные исследования позволяют сделать вывод, что включение СПП с модифицированным углеводным профилем в гипокалорийный рацион сопровождается статистически значимым снижением уровня МДА у больных СД 2-го типа и, таким образом, позволяет уменьшить риск развития системных сосудистых осложнений при этом заболевании.

Литература/Referensces

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2-го типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016; 19 (2): 104–112. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). Diabetes mellitus. 2016; 19 (2): 104–112. (In Russ.).]
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й выпуск. М., 2021. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. 10th issue. Moscow, 2021. (In Russ.).]
3. Аметов А.С., Владимиров Ю.А., Проскурнина Е.В., Прудникова М.А. Клиническая эффективность фенофибрата в коррекции оксидативного стресса у пациентов с диабетической нейропатией и сахарным диабетом 2-го типа. Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение. 2016; 1 (14): 65–72. [Ametov A.S., Vladimirov Yu.A., Proskurnina E.V., Prudnikova M.A. Clinical efficacy of fenofibrate in the correction of oxidative stress in patients with diabetic neuropathy and type 2 diabetes mellitus. Endocrinology. News. Opinions. Training. 2016; 1 (14): 65–72. (In Russ.).]
4. Giacco F., Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. Circ. Res. 2010; 107 (9): 1058–1070.

5. Shah M.S., Brownlee M. Molecular and Cellular mechanisms of cardiovascular disorders in diabetes. *Circ Res.* 2016; 118 (11): 1808–1829.
6. Yan L.-J. Pathogenesis of chronic hyperglycemia: from reductive stress to oxidative stress. *J. Diabetes Res.* 2014; 2014: 137919.
7. Тутельян В.А., Шарафетдинов Х.Х., Кочеткова А.А. Теоретические и практические аспекты диетотерапии при сахарном диабете 2-го типа. М.: Библио-Глобус, 2016. [Tutelyan V.A., Sharafetdinov H.H., Kochetkova A.A. Theoretical and practical aspects of diet therapy in type 2 diabetes mellitus. Moscow: Biblio-Globus, 2016. (In Russ.)].
8. Кочеткова А.А., Воробьева И.С., Воробьева В.М. и др. Специализированные пищевые продукты с модифицированным углеводным профилем для диетической коррекции рациона больных сахарным диабетом 2-го типа. *Вопросы питания.* 2018; 6 (87): 76–88. [Kochetkova A.A., Vorob'eva I.S., Vorob'eva V.M. et al. Specialized food with a modified carbohydrate profile for dietary correction of type 2 diabetes mellitus patients. *Nutritional Issues.* 2018; 6 (87):76–88. (In Russ.)].
9. Nourooz-Zadeh J. Ferrous ion oxidation in presence of xylenol orange for detection of lipid hydroperoxides in plasma. *Methods Enzymol.* 1999; 300: 58–62.
10. Uchiyama M., Mihara M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal. Biochem.* 1978; 86 (1): 271–278.
11. Benzie I.F.F., Strain J.J. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of «antioxidant power»: the FRAP assay. *Anal. Biochem.* 1996; 239 (1): 70–76.
12. Балаболкин М.И. Роль гликирования белков, окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений при сахарном диабете. *Сахарный диабет.* 2002; 4: 8–16. [Balabolkin M.I. The role of protein glycation, oxidative stress in the pathogenesis of vascular complications in diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus.* 2002; 4: 8–16. (In Russ.)].
13. Chong M.F.-F., Macdonald R., Lovegrove J.A. Fruit polyphenols and CVD risk: a review of human intervention studies. *British Journal of Nutrition.* 2010; 104 (3): S28-S39.
14. Джафарова Р.Э., Гараев Г.Ш., Джафаркулиева З.С. Действия экстракта листьев черники обыкновенной на течение патологического процесса аллоксан-индуцированного сахарного диабета. *Фундаментальные исследования.* 2010; 4: 36–43. [Jafarova R.E., Garaev G.Sh., Jafarkuliyev Z.S. The effect of blueberry leaf extract on the course of the pathological process of alloxan-induced diabetes mellitus. *Fundamental Research.* 2010; 4: 36–43. (In Russ.)].
15. Huang H.Y., Appel L.J., Croft K.D. et al. Effects of vitamin C and vitamin E on in vivo lipid peroxidation: results of a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002; 76 (3): 549–555.

Вклад авторов. Х.Х. Шарафетдинов, О.А. Плотникова, В.В. Пилипенко: концепция и дизайн исследования; В.В. Пилипенко, О.А. Плотникова, Р.И. Алексеева, Ю.В. Фролова: сбор материала, подбор пациентов, сбор анамнеза, обработка амбулаторных карт; В.В. Пилипенко, О.А. Плотникова, Р.И. Алексеева, Ю.В. Фролова: получение и анализ материала; В.В. Пилипенко, В.А. Алексеев, Ю.В. Фролова: статистическая обработка; Х.Х. Шарафетдинов, О.А. Плотникова, В.В. Пилипенко: написание текста (общее руководство, интерпретация полученных данных, написание статьи, выводы, анализ данных литературы); Х.Х. Шарафетдинов: редактирование. Все авторы участвовали в разработке концепции, анализе и интерпретации данных и окончательно утвердили рукопись для публикации.

Authors contributions. Kh.Kh. Sharafetdinov, O.A. Plotnikova, V.V. Pilipenko: study conception and design; V.V. Pilipenko, O.A. Plotnikova, R.I. Alekseeva, Yu.V. Frolova: collection of material; V.V. Pilipenko, O.A. Plotnikova, R.I. Alekseeva, Yu.V. Frolova: receipt and analysis of material; V.V. Pilipenko, V.A. Alekseev, Yu.V. Frolova: statistical processing; Kh.Kh. Sharafetdinov, O.A. Plotnikova, V.V. Pilipenko: drafted the manuscript (general management, interpretation of the data, conclusions, analysis of literature data); Kh.Kh. Sharafetdinov: editing. All of the authors participated in concept development, analyzing, and interpreting the data obtained and final improvement of the manuscript for publication.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Научно-исследовательская работа по подготовке рукописи проведена за счет средств госбюджета на выполнение государственного задания без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.
Financing. The research work on the preparation of the manuscript was carried out at the expense of the state budget for the fulfillment of the state task without attracting additional funding from third parties.

Статья поступила: 17.01.2022.

Принята к публикации: 18.02.2022.

Article received: 17.01.2022.

Accepted for publication: 18.02.2022.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шарафетдинов Хайдер Хамзярович, д.м.н., заведующий отделением болезней обмена веществ и диетотерапии*. Телефон: +7 (499) 794-35-16. ORCID: 0000-0001-6061-0095.

Плотникова Оксана Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения болезней обмена веществ и диетотерапии*. Телефон: +7 (499) 613-11-95. ORCID: 0000-0001-6061-0095.

Пилипенко Виктория Владимировна, к.м.н., научный сотрудник отделения болезней обмена веществ и диетотерапии*. Телефон: +7 (499) 613-11-89. ORCID: 0000-0002-0628-0854.

Алексеева Равиля Исмаиловна, к.м.н., научный сотрудник отделения болезней обмена веществ и диетотерапии*. Телефон: +7 (499) 613-11-89. ORCID: 0000-0003-4129-6971.

Алексеев Владимир Андреевич, аспирант отделения болезней обмена веществ и диетотерапии*. Телефон: +7 (499) 613-11-89.

Фролова Юлия Владимировна, к.т.н., научный сотрудник лаборатории пищевой биотехнологии и специализированных продуктов*. Телефон: +7 (495) 698-53-71.

* ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи». Адрес: 115446, г. Москва, Каширское шоссе, д. 21. E-mail: mailbox@ion.ru.

AUTHORS INFORMATION

Sharafetdinov Khaider Khamzyarovich, PhD, Head of the Department of Metabolic Diseases and Diet Therapy*. Phone: +7 (499) 794-35-16. ORCID: 0000-0001-6061-0095.

Plotnikova Oksana Aleksandrovna, PhD, Senior Research Fellow, Department of Metabolic Diseases and Diet Therapy*. Phone: +7 (499) 613-11-95. ORCID: 0000-0001-6061-0095.

Pilipenko Victoria Vladimirovna, PhD, Researcher at the Department of Metabolic Diseases and Diet Therapy*. Phone: +7 (499) 613-11-89. ORCID: 0000-0002-0628-0854.

Alekseeva Ravilya Ismailovna, PhD, Research Associate, Department of Metabolic Diseases and Diet Therapy*. Phone: +7 (499) 613-11-89. ORCID: 0000-0003-4129-6971.

Alekseev Vladimir Andreevich, postgraduate student in the Department of Metabolic Diseases and Diet Therapy*. Phone: +7 (499) 613-11-89.

Frolova Yulia Vladimirovna, PhD, Researcher at the Laboratory of Food Biotechnology and Specialty Products*. Phone: +7 (495) 698-53-71.

* Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety. Address: 115446, Moscow, Kashirskoe highway, 21. E-mail: mailbox@ion.ru.

УДК 615.322

Современные вопросы фармакогнозии: возвращение «забытых» лекарственных растений

О.О. Новиков^{1,5}, д.фарм.н., профессор, **Е.И. Саканян**², д.фарм.н., профессор, **Д.И. Писарев**¹, д.фарм.н., профессор, **Е.Т. Жилиякова**³, д.фарм.н., профессор, **К.М. Саканян**⁴, **М.Ю. Новикова**⁵, к.фарм.н., доцент, **А.Ю. Малютина**³, к.фарм.н., доцент, **С. Лазар**¹, к.фарм.н.

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия

² АО «НПО «Микроген», г. Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Россия

⁴ Департамент государственного регулирования обращения лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

⁵ ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз», московский филиал, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Для мирового фармацевтического рынка характерна тенденция к росту потребления лекарственных препаратов и биологически активных добавок (БАД) растительного происхождения. В работе представлены примеры упущенных возможностей рационального использования лекарственных средств (ЛС), произрастающих на территории нашей страны и имеющих достаточную сырьевую базу, а также обширные сведения, почерпнутые из источников народной и традиционной медицины, дореволюционных официальных изданий. Проведен анализ современного состояния рационального применения лекарственных растений (ЛР) на государственном уровне.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ, ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ, ФАРМАКОГНОЗИЯ, ФАРМАКОПЕЯ, ОФИЦИАЛЬНАЯ ПРАКТИКА

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Новиков О.О., Саканян Е.И., Писарев Д.И. и соавт. Современные вопросы фармакогнозии: возвращение «забытых» лекарственных растений. Медицинский оппонент. 2022; 1 (17): 44–51.

SUMMARY. The global pharmaceutical market is characterized by a growing trend in the consumption of medicines and biologically active additives (BAAs) of plant origin. The work presents examples of missed opportunities of rational use of medicines (PIL), growing on the territory of our country in sufficient quantity, as well as extensive information taken from sources of folk and traditional medicine, pre-revolutionary official publications. The analysis of the current state of rational use of medicinal plants at the state level was carried out.

KEYWORDS: MEDICINAL PLANTS, HERBAL MEDICINES, PHARMACOGNOSY, PHARMACOPOEIA, OFFICIAL PRACTICE

FOR CITATION: Novikov O.O., Sakanyan E.I., Pisarev D.I. et al. Modern issues of pharmacognosy: the return of «forgotten» medicinal plants. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2022; 1 (17): 44–51.

UDC 615.322

Modern Issues of Pharmacognosy: the Return of «Forgotten» Medicinal Plants

O.O. Novikov^{1,5}, **E.I. Sakanyan**², **D.I. Pisarev**¹, **E.T. Zhilyakova**³, **K.M. Sakanyan**⁴, **M.Yu. Novikova**⁵, **A.Yu. Maliutina**³, **S. Lazar**¹

¹ Russian University of People's Friendship, Moscow, Russia

² JSC «NPO «Microgen», Moscow, Russia

³ Belgorod National Research University, Belgorod, Russia

⁴ Department of State Medicines Circulation Regulatory, Moscow, Russia

⁵ Medical University «Reaviz», Moscow branch, Moscow, Russia

Введение

В настоящее время в качестве лекарственных используют около 21 тыс. видов растений. В народной медицине применяется наибольшее количество ЛР. Лекарственные растения, химический состав и фармакологическое дей-

ствие которых изучено экспериментально и проверено клинически, вошли в область медицинской науки. Под официальными понимают ЛР, используемые для лечения и разрешенные уполномоченными на то органами соответствующих стран. Многие из них включены в государственные фар-

макопей, следовательно, в этом случае называются фармакопейными.

В целом для мирового фармацевтического рынка характерна тенденция к росту потребления лекарственных препаратов и биологически активных добавок растительного происхождения. Это обусловлено рядом причин: ценовой доступностью, безрецептурным отпуском большинства таких лекарственных средств, традиционным мнением широких слоев населения о низкой токсичности ЛР, лекарств и БАД на их основе. В то же время доля данной категории лекарственных препаратов в общем объеме отечественного фармацевтического рынка составляет 0,5–1,5%. В странах Евросоюза аналогичная продукция занимает до 10% от общего объема фармрынка. В Японии и странах Юго-Восточной Азии этот показатель достигает 40% [1].

В последнее время отмечается стабильный рост глобального рынка лекарственных препаратов растительного происхождения. По данным компании BVC Research, в ближайшем будущем ожидается его рост на 6,6% ежегодно.

Российский рынок лекарств растительного происхождения последние несколько лет остается примерно на одном уровне и колеблется в пределах 5–6 млрд рублей (0,095 млрд долларов) [2].

На сегодняшний день в Государственном реестре лекарственных средств (ГРЛС) РФ представлено около 1 000 лекарственных растительных препаратов. Для производства ЛС растительного происхождения используется примерно 260 видов соответствующего сырья различного спектра фармакологического действия [3].

История применения лекарственных средств растительного происхождения в России

В России использование лекарственных растений как с профилактической, так и с лечебной целью имеет многовековую историю. Семейные школы «лещцов» существовали еще в IX веке. История сохранила имена первых врачей, среди них были Агапит, Иоанн Смер, Петр Сиранин. Печатная литература по фитотерапии в России существует с XVI века. Вначале это были переводы зарубежных медицинских книг, русские травники и вертограды. В XVII веке при Аптекарском приказе создали целую библиотеку, в которой имелось более 500 рукописей по лечебному применению растений [4].

Травники, содержащие рецепты на основе ЛС, являлись очень популярными в Средние века в странах Европы. Именно эти прописи были положены в основу первых европейских фармакопей.

Аналогичная ситуация складывалась и в России. Первое издание государственной фармакопей, вышедшее в 1765 году на латинском языке, содержало описание ЛС, представленных в аптечке военного врача, и включала статьи преимущественно о лекарственном растительном сырье (ЛРС) (82 наименования) и получаемых из него галеновых средствах (88 наименований) (рис. 1) [4].

В царской России еще с петровских времен существовало фабричное производство «сложных фармацевтических препаратов», содержащих извлечения из сладкого апельсина, корицы, лимона, клоквы, вишни и др. Это являлось аналогом популярного в Европе изготовления галеновых средств. Оно было нормативно закреплено в соответствующих актах Российской империи. Данные лекарственные формы включили в «Список фармацевтических препаратов, разрешаемых к фабричному производству и оптовой продаже на фабриках, в лабораторных и особых отделениях химических заводов, устраиваемых на основании ст. 398–407 Уст. врач. изд. 1905 г., утв. 1 ноября 1908 г. и изд. М-ством вн. дел по соглашению с М-ством торг. и промышл. (Собр. указ. 1909 г. № 8, ст. 29)» (рис. 2).

В последующих изданиях российских фармакопей, в том числе предназначенных уже для гражданских лиц, вплоть до середины XX века среди фармакопейных статей преобладали те, которые регламентируют качество ЛРС и лекарственных препаратов растительного происхождения. Необходимо отметить тот факт, что на протяжении более чем 250-летнего периода перечень как лекарственных растений и средств на их основе, так и лекарственных форм постоянно менялся. Причем от издания к изданию можно было проследить популярность тех или иных растительных объектов, многие из которых, к сожалению, навсегда покинули официаль-

Рисунок 1. Издание первой государственной фармакопей в России

Figure 1. Publication of the first state pharmacopoeia in Russia

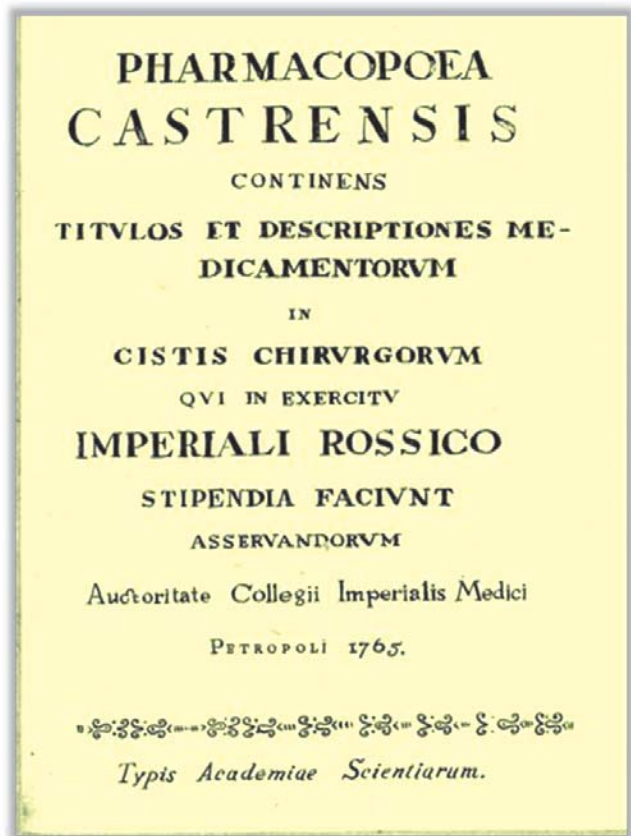
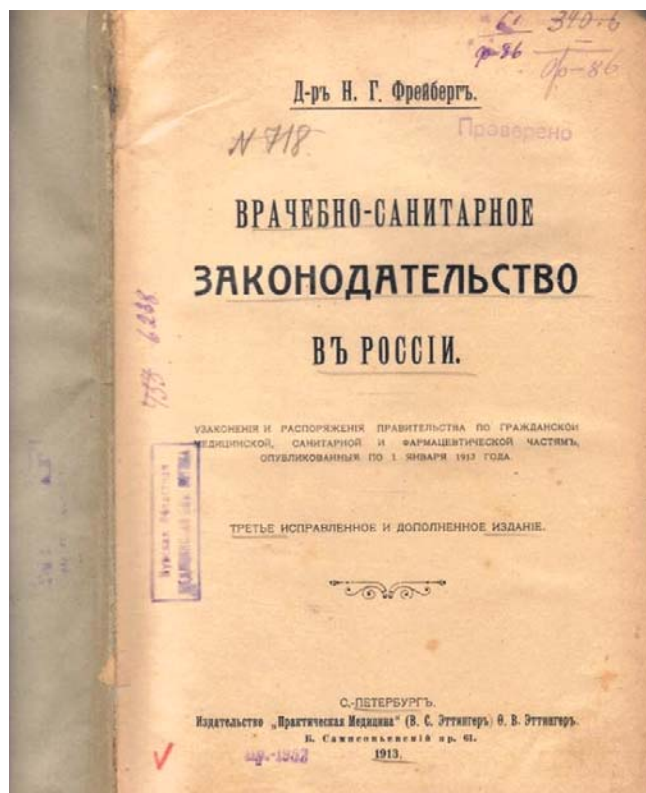


Рисунок 2. Врачебно-санитарное законодательство в России

Figure 2. Medical and sanitary legislation in Russia



ную практику. Пожалуй, к числу наиболее хорошо сохранившихся и дошедших до наших дней растений следует отнести валериану лекарственную, ромашку аптечную, красавку и некоторые др. Их общее число — чуть более 10 объектов. К растениям, широко использовавшимся ранее и в настоящее время перешедшим в разряд народных или традиционных растительных средств, следует отнести вербену лекарственную, исландский мох, кипрей узколистный и др. Их исчезновение из арсенала официальной медицинской практики не только необъяснимо, но и недопустимо. Например, можжевельник казачий — *Juniperus sabina* L. — входил в первые российские фармакопеи (1765, 1778, 1798) как противоглистное и регулирующее менструальный цикл средство, но в настоящее время не применяется в аллопатической медицине [4].

Если взглянуть на преysкурант галеновых и фармацевтических препаратов предприятий Русского общества торговли аптекарскими товарами 1911 года, сразу бросается в глаза обилие по определению значимых для медицины лекарств растительного происхождения (рис. 4), которые в последующем были исключены из арсенала официальных ЛС.

Мероприятия, проводимые Петром I по развертыванию в России аптек и закладке аптекарских огородов, способствовали активному развитию фармации и ее неотъемлемой на сегодняшний день составляющей — фармакогнозии.

В России, так же как и в других европейских странах, это понятие до XIX века была составной частью комплексной дисциплины *Materia medica*. По-

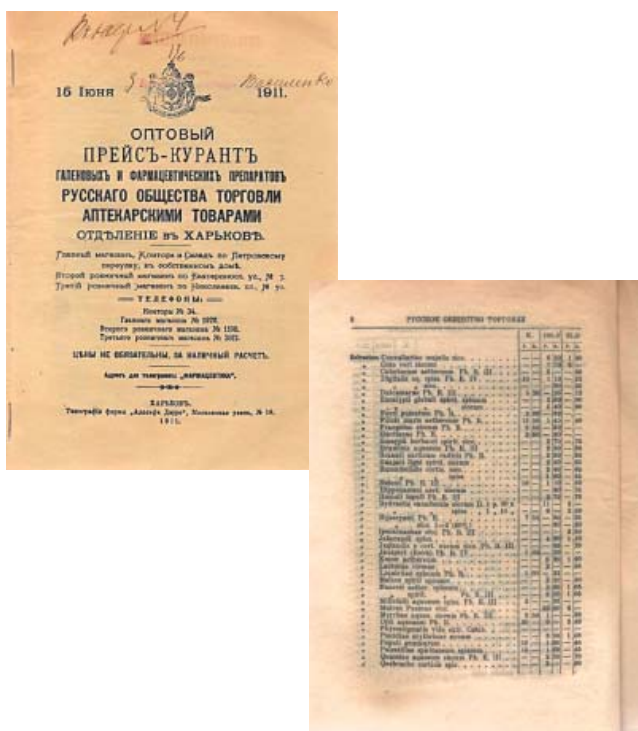
Рисунок 3. Некоторые российские фармакопеи досоветского периода

Figure 3. Some Russian pharmacopoeias from the pre-Soviet period



Рисунок 4. Фрагменты оптового прейскуранта галеновых и фармацевтических препаратов харьковского отделения Русского общества торговли аптекарскими товарами (1911)

Figure 4. Fragments of the wholesale price list of galena and pharmaceutical preparations of the Kharkov branch of the Russian Society of Trade in Pharmaceutical Goods (1911)



сле публикации К.Э. Зайдлера в 1815 году *Analecta Pharmacognostica* термин «фармакогнозия» закрепился окончательно [4].

Это фармацевтическая наука, изучающая ЛС, лекарственное и растительное сырье, некоторые виды сырья животного происхождения, а также продукты и вещества, получаемые из них. В область ее интересов одновременно входят вопросы морфологии и фитохимии растений, ресурсоведения, а также заготовки ЛРС и его хранения. В свете бурного роста инструментальных возможностей в профильных исследованиях фармакогнозия особо нуждается в новых методологических решениях, согласующихся с реалиями нашего времени.

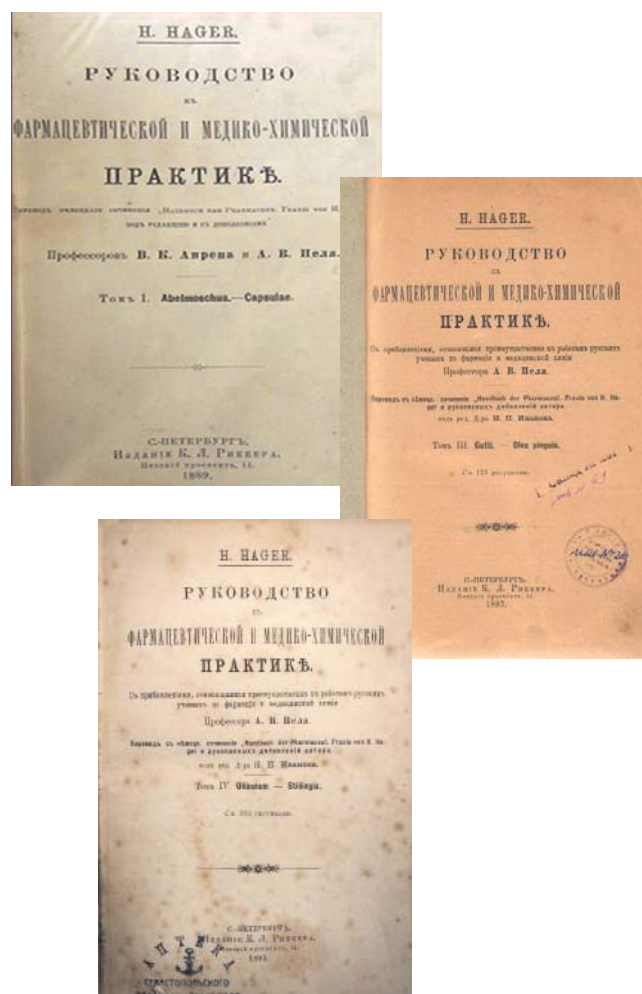
В связи с этим представляется целесообразным проведение глубокого анализа ранее обретенных предметных знаний, в том числе эмпирически полученных данных, рецептов народной медицины. Отдельно необходимо рассмотреть вопросы «реанимации» прежде используемых в аллопатической медицине действенных прописей и источников биологически активных веществ (БАВ), приведенных, например, в пятитомном научном издании «Руководство к фармацевтической и медико-химической практике» Г.Г. Хагера (рис. 5), со всеми возможными

поправками на современное промышленное производство.

Предлагаемые научные изыскания гармонично укладываются в ранее предложенное научное направление «Фармацевтический ремейк», охватывающее «весь комплекс традиционных и инновационных технологических, аналитических и фармакологических операций (моделей), приводящих к возрождению ранее известных и ныне не используемых лекарственных составов и форм». Данный путь расширения номенклатуры лекарственных средств, по мнению разработчиков научного направления, «выглядит достаточно рациональным и малозатратным, т. к. нет необходимости заниматься полномасштабным научным поиском. В ситуации дефицита оригинальных отечественных лекарственных средств и синтетических биологически активных молекул этот исследовательский подход представляется своевременным» [5].

Рисунок 5. Фрагменты книг «Руководство к фармацевтической и медико-химической практике» Г.Г. Хагера с добавлениями профессора А.В. Пеля

Figure 5. Fragments of the books «Guide to Pharmaceutical and Medical-Chemical Practice» by G.G. Hager with additions by Prof. A.V. Pel



Рациональное использование лекарственных растений

Для подтверждения важности развития обозначенного научного направления приведем некоторые примеры и исторические справки. И оттолкнемся от целевой фармакологической активности.

Сегодняшней медицине известно, что оксидативный стресс является предтечей многих заболеваний. В этой связи антиоксидантной активности природных соединений в настоящее время уделяется пристальное внимание. Огромное количество растительных объектов ассоциировано с присутствием действенных природных антиоксидантов [6–10]. Многие из этих растений эмпирически найдены и приняты в обиход человечеством, веками используются знахарями и травниками, достаточно изучены по своему составу и даже являются составляющими нашего рациона, в т. ч. компонентами биологически активных добавок, однако до сих пор не считаются официальными. Например, это все виды смородины, вишня, черешня и пр.

Конечно же, необходима полномасштабная оценка представителей флоры, вводимых в официальный статус. Так, антиоксидантная активность растительных биологически активных веществ может быть неодинаковой и требует предметной оценки [11, 12]. Например, у генистеина (изофлавонола) она выше, чем у его изомера — апигенина [13].

Вспомним, что генистеин (изофлавонол) впервые был выделен из дрока красильного в 1899 году. Получил свое название в честь него — *Genista tinctoria* L. [14]. Позже он был обнаружен вместе с родственными соединениями в фитокомплексе других растений. Причем часто из семейства бобовых [15, 16].

Несмотря на то что растение ядовито (при этом народы Кавказа используют молодые побеги и бутоны цветков в приготовлении блюд [17]) из-за присутствия алкалоидов (особенно в семенах), в народной медицине исторически применялась надземная часть дрока красильного при мигрени, заболеваниях печени, рахите, отеках, гипертонической болезни и др. Его корень использовался в виде отваров при желтухе, нефрите, малярии, маточных кровотечениях и пр. Настой из зеленых частей этого растения эффективен при лечении заболеваний щитовидной железы, что сегодня уже подтверждено клинически. Кроме того, у него научно доказано сосудорасширяющее и антибактериальное действие [18].

Конечно же, такая фармакологическая поливалентность ЛРС не может быть объяснена присутствием одного класса биологически активных соединений, что лишь подтверждает важность его углубленного изучения.

Лекарственные препараты, полученные на основе дрока красильного, в официальной медицине нашей страны практически не применяются. Но в США средства на основе его цветков и семян используют в комплексной терапии при лечении злокачественных образований, в частности опухоли желудочно-кишечного тракта [19].

Существуют еще и другие фитохимически и клинически малоизученные виды дрока — испанский, желтый, колючий и др.

Доказана позитивная роль полифенолов в профилактике атеросклероза и ишемической болезни сердца [20–22].

Наиболее ярким представителем полифенолсодержащих растений является виноград культурный — *Vitis vinifera* L. Лечение им известно с глубокой древности. *V. vinifera* L. оказывает тонизирующее, бактерицидное, мочегонное, слабительное действие, повышает мышечный тонус, особенно сердечной мышцы. Он эффективен при хронических заболеваниях желудка, кишечника, печени, желчевыводящих путей, легких и др. [23].

Сегодня существует целое лечебное направление — ампелотерапия, подразумевающее непосредственное лечение приоритетно темными сортами винограда [24, 25]. В рыночном обращении находится широкий набор действенных биологически активных добавок, разработанных с использованием виноградного сырья [26–29]. На основе семян винограда за рубежом созданы лекарственные препараты для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, известные под различными торговыми названиями и представленные на российском рынке. Это, например, средства «Эндотелон», «Пикногенол» и др. [30]. Поэтому, на наш взгляд, парадоксальным является факт отсутствия винограда культурного в списке отечественного официального ЛРС.

Существуют и другие источники полифенольных соединений, систематический прием которых уменьшает вероятность возникновения заболеваний сердечно-сосудистой системы на 68% [31].

М.В. Рытов — русский ученый-агробиолог, основоположник русского научного овощеводства, член-корреспондент Ученого комитета Министерства земледелия и государственных имуществ — во втором томе своего труда «Русские лекарственные растения» в части «Фармацевтические препараты» подробно описал получение ряда целевых лекарственных продуктов из пищевых и огородных растений (рис. 6).

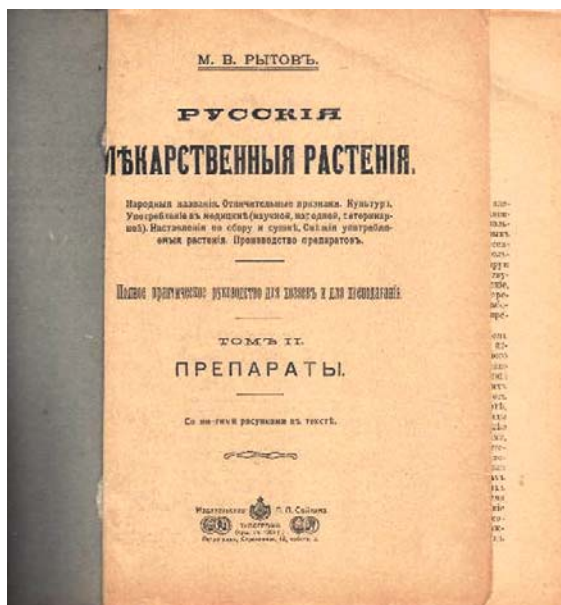
Весомое фармакологическое значение имеют антоцианы как активные агенты для укрепления органов зрения, лечения различных заболеваний глаз [32, 33].

Антоцианы, содержащиеся в различных ягодах (черной и красной смородине, чернике и др.), на фоне общего антиоксидантного действия укрепляют соединительные ткани, обладают коллаген-стабилизирующим эффектом, снижают ломкость капилляров. Они способны накапливаться практически во всех тканях глаза [34].

Фармакопейными источниками антоцианинов в России являются плоды черники обыкновенной (*Vaccinium myrtillus* L.) и плоды аронии черноплодной (*Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliott) [35]. Существуют и другое антоциансодержащее сырье, фигурирующее в государственной фармакопее, но в иных категориях по действующим веществам: плоды черной смородины (*Ribes nigrum* L.), плоды калины обыкновенной (*Viburnum opulus* L.), плоды лимонника китайского (*Schizandra chinensis* (Turcz.) Baill). Однако не всегда эта группа биологически активных соединений (БАС) указывается в фармакопейной статье, где перечислены виды ЛРС. Так, плоды смородины черной включены в фармакопею как витаминсодержащее сырье.

Рисунок 6. Фрагмент книги «Русские лекарственные растения: полное практическое руководство для хозяев и для преподавания» М.В. Рытова, 1918 год, издательство П.П. Сойкина (репринтное прижизненное переиздание)

Figure 6. Fragment of the book «Russian Medicinal Plants: a Complete Practical Guide for Masters and for Teaching» by M.V. Rytov, 1918, published by P.P. Soikin (reprinted lifetime reprint)



Профилактика и лечение ряда воспалительных заболеваний напрямую ассоциированы с использованием эфиромасличного ЛРС. Спектр разрешенных к использованию ароматных растений наиболее широк, но не следует его ограничивать. Тем более что сумма биологически активных веществ каждого отдельно взятого объекта добавляет ему возможных точек нозологического приложения. И в этой связи не стоит отказываться от известных, но неофициальных эфиромасличных растительных объектов.

В издании «Руководство к фармацевтической и медико-химической практике» Г.Г. Хагера, например, в качестве источника эфирных масел предложена центелла азиатская — *Centella asiatica (L.) Urb.* (рис. 7). В восточных странах ее применяют как тонизирующее средство, улучшающее обмен веществ, при бронхитах, бронхиальной астме, туберкулезе [36]. Данное растение включено в индийскую фармакопею.

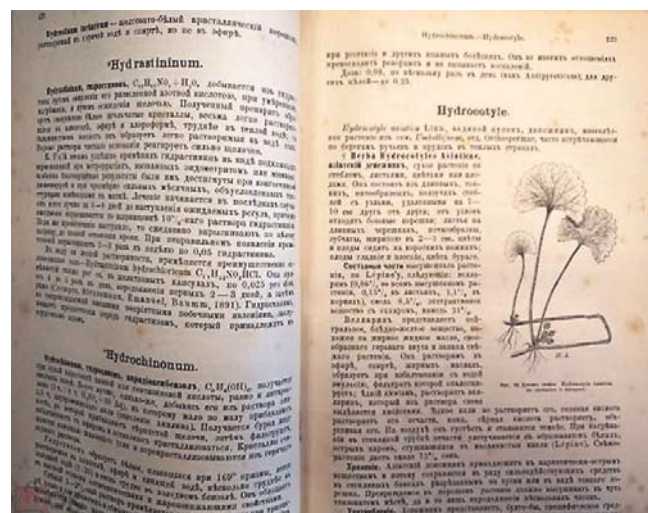
Представленные примеры упущенных возможностей рационального использования ЛС, произрастающих на территории нашей страны и имею-

щих достаточную сырьевую базу, а также обширные сведения, почерпнутые из источников народной и традиционной медицины, дореволюционных официальных изданий, позволяют ставить перед фармакогнозией новые задачи по углубленному изучению наиболее перспективных объектов с целью возвращения их в современную медицинскую практику.

Современное состояние фитохимического анализа и фитохимических производств, обилие лекарственных форм, обеспечивающих необходимую биодоступность лекарственных препаратов расти-

Рисунок 7. Фрагмент книги «Руководство к фармацевтической и медико-химической практике» Г.Г. Хагера с добавлениями профессора А.В. Пеля

Figure 7. Fragment of the book «Guide to Pharmaceutical and Medical-Chemical Practice» by G.G. Hager, with additions by Prof. A.V. Pel



тельного происхождения, создают реальные перспективы для развития этого направления фармакогностических исследований.

Выводы

Проведенный анализ современного состояния рационального использования лекарственных растений на государственном уровне (со времен Российской империи и до наших дней) свидетельствует о целесообразности изучения вопроса включения в современную медицинскую практику ЛР и препаратов на их основе, широко применяемых ранее.

Данный подход позволит не только расширить ассортимент лекарственных средств отечественного происхождения и производства, но и дать вторую жизнь незаслуженно забытым ЛР.

Литература/References

1. Миронов А.Н., Сакаева И.В., Саканян Е.И. др. Современные подходы к вопросу стандартизации лекарственного растительного сырья. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2013; 2:

- 52–51. [Mironov A.N., Sakaeva I.V., Sakanyan E.I. et al. Modern approaches to the issue of standardization of medicinal plant raw materials. Bulletin of the Scientific Center for Expertise of Medicinal Products. 2013; 2: 52–51. (In Russ.).]
2. Объем рынка фитопрепаратов за пять лет вырастет до \$35,4 млрд [Электронный ресурс]. URL: <https://vademec.ru/>

- news/2015/10/30/obem_rynka_fitopreparatov_za_pyat лет_vyrastet_do_35_4_mldr/ (дата обращения: 04.11.2015). [The volume of the phytopreparation market will grow to \$35.4 billion in five years [Electronic resource]. URL: https://vademec.ru/news/2015/10/30/obem_rynka_fitopreparatov_za_pyat лет_vyrastet_do_35_4_mldr/ (access date: 04.11.2015). (In Russ.).]
3. Карпеев А.А., Коршикова Ю.И., Лесиовская Е.Е., Саканян Е.И. Фитотерапия: методические рекомендации МЗ РФ № 2000/63. М., 2006: 9–42. [Карпеев А.А., Korshikova U.I., Lesiovskaia E.E. et al. Phytotherapy: Methodological Recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation № 2000/63. М., 2006: 9–42. (In Russ.).]
 4. Саканян Е.И., Бунятыан Н.Д., Сакаева И.В. К вопросу о разработке общих и частных фармакопейных статей для Государственной фармакопеи Российской Федерации XII издания. Вестник НЦ ЭСМП. 2012; 1: 50–52. [Sakanyan E.I., Bunyatyan N.D., Sakaeva I.V. On the development of common and individual pharmacopoeia articles for the State Pharmacopoeia of the Russian Federation XII edition. Vedomosti NTs ESMP. 2012; 1: 50–52. (In Russ.).]
 5. Pisarev D.I., Novikov O.O., Maljutina A.Y. et al. Studying the polyphenolic structure of *Laurus nobilis* L. leaves. Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences. 2017, 4 (9): 3066–3074.
 6. Shouqin Z., Jun X., Changzheng W. Note: effect of high hydrostatic pressure on extraction of flavonoids in propolis. Food Sci. Technol. Intern. 2005; 11: 213–216.
 7. Sancez-Moreno C. Review: methods used to evaluate the free radical scavenging activity in food and biological systems. Food Sci. Tech. Int. 2002; 8: 121–137.
 8. Schleisier K., Harwat M., Bohm V., Bitsch R. Assessment of antioxidant activity by using different in vitro methods. Free Radic. Res. 2002; 36: 177–187.
 9. Huang D., Ou B., Prior R.L. The chemistry behind antioxidant capacity assays. J. Agric. Food Chem. 2005; 53: 1841–1856.
 10. Хасанов В.В., Рыжова Г.Л., Мальцева Е.В. Методы исследования антиоксидантов. Химия растительного сырья. 2004; 3: 63–75. [Khasanov V.V., Ryzhova G.L., Maltseva E.V. Methods for the study of antioxidants. Chemistry of Plant Raw Materials. 2004; 3: 63–75 (In Russ.).]
 11. Kähkönen M.P., Heinonen M. Antioxidant activity of anthocyanins and their aglycons. J. Agric. Food Chem. 2003; 51: 628–633.
 12. Jung H.-G., Jung M.-A., Song D.-U. et al. Comparison of antioxidant activities of some flavonoids. Chonnan Med. J. 2002; 36: 159–166.
 13. Jeong J.-M., Kang S.-K., Lee I.-H. et al. Antioxidant and chemosensitizing effect of flavonoids with hydroxyl and/or methoxy groups and structure-activity relationship. J. Pharm. Pharmaceut. Sci. 2007; 10: 537–546.
 14. Walter E.D. Genistin (an isoflavone glucoside) and its aglucone, genistein, from soybeans. J. Am. Chem. Soc. 1941; 62 (12): 3273–3276.
 15. Coward L., Barnes N.C., Satchell K.D.R., Barnes S. Genistein, daidzein, and their β -glycoside conjugates: antitumor isoflavones in soybean foods from American and Asian diets. J. Agric. Food Chem. 1993; 41 (11): 1961–1967.
 16. Kaufman P.B., Duke J.A., Briemann H. et al. A comparative survey of leguminous plants as sources of the isoflavones, genistein and daidzein: implications for human nutrition and health. J. Altern. Complement. Med. 1997; 3 (1): 7–12.
 17. Кустарник дроку красильный. Целебные свойства дроку и его применение в медицине [Электронный ресурс]. URL: <https://phys-portal.ru/kustarnik-drok-krasilnyi-celebnye-svoistva-droka-i-ego-primeneniye-v-medicine.html> (дата обращения: 31.05.2021). [The shrub Dyer's broom. Healing properties of the broom and its use in medicine [Electronic resource]. URL: <https://phys-portal.ru/kustarnik-drok-krasilnyi-celebnye-svoistva-droka-i-ego-primeneniye-v-medicine.html> (accessed 31.05.2021). (In Russ.).]
 18. Дудченко Л.Г., Козьяков А.С., Кривенко В.В. Пряно-ароматические и пряно-вкусовые растения: справочник. В кн.: Сытник К.М., ред. К.: Наукова думка, 1989. 304 с. [Dudchenko L.G., Kozziakov A.S., Krivenko V.V. Spicy-aromatic and spicy-tasting plants: a handbook. In the book: Sytnik K.M., ed. Kiev: Naukova Dumka, 1989. 304 p. (In Russ.).]
 19. Дроку красильный (*Genista tinctoria* L.) [Электронный ресурс]. URL: <https://lektrava.ru/encyclopedia/drok-krasilnyu/> (дата обращения: 31.05.2021). [Dyer's broom (*Genista tinctoria* L.) [Electronic resource]. URL: <https://lektrava.ru/encyclopedia/drok-krasilnyu/> (accessed 31.05.2021). (In Russ.).]
 20. Farkas O., Jakus J., Herberg K. Quantitative structure — antioxidant activity relationships of flavonoid compounds. Molecules. 2004; 9: 1079–1088.
 21. Meskin M.S., Bidlack W.R., Davies A.J., Omaye S.T. Phytochemicals: their role in nutrition and health. CRC PRESS Boca Raton, London, New York, Washington, D.C. 2002. 224 p.
 22. Peters U., Poole C., Arab L. Does tea affect cardiovascular disease? A metaanalysis. Am. J. Epidemiol. 2001; 154: 495–503.
 23. Фармакогностическое изучение и стандартизация винограда культурного (*Vitis vinifera* L.) листьев красных и сухого экстракта на их основе [Электронный ресурс]. URL: <http://medical-diss.com/medicina/farmakognosticheskoe-izuchenie-i-standartizatsiya-vinograda-kulturnogo-vitis-vinifera-l-listiev-krasnyh-i-suhogo-ekstrakt#ixzz6onCwhw8J> (дата обращения: 11.03.2021). [Pharmacognostic study and standardization of cultivated grapes (*Vitis vinifera* L.) red leaves and dry extract based on them [Electronic resource]. URL: <http://medical-diss.com/medicina/farmakognosticheskoe-izuchenie-i-standartizatsiya-vinograda-kulturnogo-vitis-vinifera-l-listiev-krasnyh-i-suhogo-ekstrakt#ixzz6onCwhw8J> (date of reference: 11.03.2021). (In Russ.).]
 24. Амелотерапия или лечение виноградом [Электронный ресурс]. URL: <http://ampel-nord.ru/o-vinograde/zdorovie-vinograd/lechenie-vinogradom-celebnye-svoistva-vinograda-i-ego-proizvodnyh/> (дата обращения: 11.05.2021). [Ampelotherapy or treatment with grapes [Electronic resource]. URL: <http://ampel-nord.ru/o-vinograde/zdorovie-vinograd/lechenie-vinogradom-celebnye-svoistva-vinograda-i-ego-proizvodnyh/> (date of reference: 11.05.2021). (In Russ.).]
 25. Амелотерапия и энотерапия [Электронный ресурс]. URL: <https://sankurtur.ru/methods/577> (дата обращения: 11.05.2021). [Ampelotherapy and enotherapy [Electronic resource]. URL: <https://sankurtur.ru/methods/577> (date of reference: 11.05.2021). (In Russ.).]
 26. Экстракт красных листьев винограда [Электронный ресурс]. URL: https://apteka-april.ru/deystvuyushchee_veshchestvo/2136-ekstrakt_krasnyh_listev_vinograda (дата обращения: 11.05.2021). [Extract of red leaves of grapes [Electronic resource]. URL: https://apteka-april.ru/deystvuyushchee_veshchestvo/2136-ekstrakt_krasnyh_listev_vinograda (date of reference: 11.05.2021). (In Russ.).]
 27. Solgar Ресвератрол, капсулы БАД, 100 мг, № 60 [Электронный ресурс]. URL: google.com/search?q=ресвератрол+бад&rlz=1C1GCEU_enRU823RU823&biw=1920&bih=912&ei=BrKOYMPcBsU5rgTb8r aADA&oc=ресвератрол+бад&gs_lcp=Cgnd3Mtd2l6EAMyAggAMGI IADIGCAAQFhAe0hEILhCxAxCDARDHARCjAhCTAjoICAAQsQMqgwE6DgguLEDEIEMEMcBEKMC0ggILhCxAxCDAToLCC4QsQMqQxwEQoW16BAgAEEM6BQqAELED0goILhDHARCvARBDOgcIABCxAXBDUIr3jgJYggCPAmCXo48CaABwAngAgAHfAYgB8A-SAQYyLjEYlJkYAQCgAQQgAQdnd3Mtd2l6wAEB&scIent=gws-wiz&ved=0ahUKEWjD3baL0_PwAhXlnIsKHVu5DcA4ChDh1QMIDg&uact=5 (дата обращения: 11.05.2021). [Solgar Resveratrol, 100 mg dietary supplement capsules, № 60 [Electronic resource]. URL: https://google.com/search?q=ресвератрол+бад&rlz=1C1GCEU_enRU823RU823&biw=1920&bih=912&ei=BrKOYMPcBsU5rgTb8r aADA&oc=ресвератрол+бад&gs_lcp=Cgnd3Mtd2l6EAMyAggAMGI IADIGCAAQFhAe0hEILhCxAxCDARDHARCjAhCTAjoICAAQsQMqgwE6DgguLEDEIEMEMcBEKMC0ggILhCxAxCDAToLCC4QsQMqQxwEQoW16BAgAEEM6BQqAELED0goILhDHARCvARBDOgcIABCxAXBDUIr3jgJYggCPAmCXo48CaABwAngAgAHfAYgB8A-SAQYyLjEYlJkYAQCgAQQgAQdnd3Mtd2l6wAEB&scIent=gws-wiz&ved=0ahUKEWjD3baL0_PwAhXlnIsKHVu5DcA4ChDh1QMIDg&uact=5 (date of reference: 11.05.2021). (In Russ.).]
 28. Экстракт виноградных косточек [Электронный ресурс]. URL: <https://solgarvitamin.ru/product/%D1%8D%D0%BA%D1%81%D1%82%D1%80%D0%B0%D0%BA%D1%82-%D0%B2%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%B3%D1%80%D0%B0%D0%B4%D0%BD%D1%8B%D1%85-%D0%BA%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%BE%D1%87%D0%B5%D0%BA/1355> (дата обращения: 11.05.2021). [Grape seed extract [Electronic resource]. URL: <https://solgarvitamin.ru/product/%D1%8D%D0%BA%D1%81%D1%82%D1%80%D0%B0%D0%BA%D1%82-%D0%B2%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%B3%D1%80%D0%B0%D0%B4%D0%BD%D1%8B%D1%85-%D0%BA%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%BE%D1%87%D0%B5%D0%BA/1355> (date of reference: 11.05.2021). (In Russ.).]
 29. Виноградных гребней сухой экстракт [Электронный ресурс]. URL: <http://www.abioteh.ru/catalog/1/297/> (дата обращения: 11.05.2021). [Dry extract of grape combs [Electronic resource]. URL: <http://www.abioteh.ru/catalog/1/297/> (date of reference: 11.05.2021). (In Russ.).]
 30. Фитохимическое изучение и стандартизация лекарственных средств и биологически активных добавок из продуктов переработки винограда культурного (*Vitis vinifera* L.) [Электронный ресурс]. URL: <https://www.dissercat.com/content/fitokhimicheskoe-izuchenie-i-standartizatsiya-lekarstvennykh-sredstv-i-biologicheskii-aktivnyy> (дата обращения: 11.05.2021). [Phytochemical study and standardization of medicines and biologically active additives from processed products of cultural

- grapes (*Vitis vinifera* L.) [Electronic resource]. URL: <https://www.dissercat.com/content/fitokhimicheskoe-izuchenie-i-standartizatsiya-lekarstvennykh-sredstv-i-biologicheskii-aktivnyi> (date of reference: 11.05.2021).
31. Manach C., Mazur A., Scabert A. Polyphenols and prevention of cardiovascular diseases. *Current Opinion in Lipidology*. 2005; 16: 1–8. (In Russ.).
 32. Астахов Ю.С., Скоробогатов Ю.В. Новые возможности нейропротекции в комплексном лечении глаукомы препаратами растительного происхождения (по данным литературы). *Российский медицинский журнал*. 2007; 3 (8): 130. [Astakhov Y.S., Skorobogatov Y.V. New opportunities of neuroprotection in complex treatment of glaucoma by plant preparations (according to the literature). *Russian Medical Journal*. 2007; 3 (8): 130. (In Russ.).]
 33. Инновационные технологии в фармации [Электронный ресурс]. URL: https://www.ismu.baikal.ru/src/downloads/10e27b39_sbornik_innovatsionnye_tehnologii_v_farmatsii_2015.pdf (дата обращения: 01.06.2021). [Innovative technologies in pharmacy [Electronic resource]. URL: https://www.ismu.baikal.ru/src/downloads/10e27b39_sbornik_innovatsionnye_tehnologii_v_farmatsii_2015.pdf (date of reference: 01.06.2021). (In Russ.).]
 34. Полезные свойства и вред красной смородины [Электронный ресурс]. URL: <https://dachamechty.ru/smorodina/krasnaya-polza-i-vred-dlya-zdorovya.html> (дата обращения: 01.06.2021). [Useful properties and harms of red currant [Electronic resource]. URL: <https://dachamechty.ru/smorodina/krasnaya-polza-i-vred-dlya-zdorovya.html> (date of reference: 01.06.2021). (In Russ.).]
 35. Исследование содержания и специфического профиля антоцианов лекарственного растительного сырья [Электронный ресурс]. URL: <https://sechenov.ru/upload/333304.pdf> (дата обращения: 01.06.2021). [Study of the content and specific profile of anthocyanins of medicinal plant raw materials [Electronic resource]. URL: <https://sechenov.ru/upload/333304.pdf> (date of reference: 01.06.2021). (In Russ.).]
 36. Яковлев Г.П., Блинова К.Ф. Энциклопедический словарь лекарственных растений и продуктов животного происхождения. 2-е изд., испр. и доп. СПб.: СпецЛит; Издательство СПХФА, 2002: 296–297. [Yakovlev G.P., Blinova K.F. Encyclopedic dictionary of medicinal plants and products of animal origin. 2nd edition, revised and updated. St. Petersburg: SpetsLit; Publishing house SPKhFA, 2002: 296–297. (In Russ.).]

Вклад авторов. О.О. Новиков, Е.И. Саканян, Д.И. Писарев, Е.Т. Жилиякова, К.М. Саканян, М.Ю. Новикова, А.Ю. Малютина, С. Лазар: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Authors contributions. O.O. Novikov, E.I. Sakanyan, D.I. Pisarev, E.T. Zhilyakova, K.M. Sakanyan, M.Y. Novikova, A.Yu. Maliutina, S. Lazar: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 19.01.2022.

Принята к публикации: 21.02.2022.

Article received: 19.01.2022.

Accepted for publication: 21.02.2022.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Новиков Олег Олегович, д.фарм.н., профессор, заместитель директора по научной работе НОРЦ «Фармация» РУДН*. Заведующий кафедрой фармации Медицинского университета «Реавиз». ORCID: 0000-0002-7038-9803.

Саканян Елена Ивановна, д.фарм.н., профессор, директор по науке АО «НПО «Микроген»». Адрес: 127473, г. Москва, 2-й Волконский переулок, д. 10. Телефон: +7 (495) 790-77-73. E-mail: info@relatox.ru. ORCID: 0000-0002-1693-2422.

Писарев Дмитрий Иванович, д.фарм.н., профессор, профессор Аграрно-технологического института агробиотехнологического департамента РУДН, заведующий лабораторией гибридных методов анализа и электронной микроскопии НОРЦ «Фармация» РУДН*. ORCID: 0000-0002-2996-7712.

Жилиякова Елена Теодоровна, д.фарм.н., профессор, заведующая кафедрой фармацевтической технологии Белгородского государственного национального исследовательского университета. Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85. Телефон: +7 (4722) 30-14-27. E-mail: Info@bsu.edu.ru. ORCID: 0000-0002-8685-1601.

Саканян Карен Мамосвич, заместитель директора Департамента государственного регулирования обращения лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 127994, г. Москва, Рахмановский пер., д. 3. Телефон: +7 (495) 627-24-00. E-mail: sakanyankm@minzdrav.gov.ru. ORCID: 0000-0002-2028-2776.

Новикова Марина Юрьевна, к.фарм.н., доцент, декан фармацевтического факультета, доцент кафедры фармации Медицинского университета «Реавиз». Адрес: 107564, г. Москва, ул. Краснобогатырская, д. 2, стр. 2, подъезд 22. Телефон: +7 (800) 600-24-00. E-mail: msk@reaviz.ru. ORCID: 0000-0002-1804-6619.

Малютина Анастасия Юрьевна, к.фарм.н., доцент, доцент кафедры фармацевтической технологии Белгородского государственного национального исследовательского университета. Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85. Телефон: +7 (4722) 30-14-27. E-mail: malyutina_a@bsu.edu.ru. ORCID: 0000-0001-6170-2151.

Лазар Симон, к.фарм.н., заведующий лабораторией фармацевтических разработок НОРЦ «Фармация» РУДН*. ORCID: 0000-0002-9339-1180.

* Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8, к. 2. Телефон: +7 (499) 936-87-87. E-mail: information@rudn.ru.

AUTHORS INFORMATION

Novikov Oleg Olegovich, PharmDr., Professor, Deputy Director for scientific work of RUDN Scientific and Research Center «Pharmacy»*. Head of the Department of Pharmacy, Medical University «Reaviz». ORCID: 0000-0002-7038-9803.

Sakanyan Elena Ivanovna, PharmDr., Professor, Director of Science at JSC «NPO «Microgen»». Address: 127473, Moscow, 10, 2nd Volkonsky alley. Phone: +7 (495) 790-77-73. E-mail: info@relatox.ru. ORCID: 0000-0002-1693-2422.

Pisarev Dmitry Ivanovich, PharmDr., Professor, Professor of the Agrotechnological Institute of the Agrobiotechnological Department, RUDN, head of the Laboratory of Hybrid Analysis Methods and Electron Microscopy at RUDN Scientific and Research Center «Pharmacy»*. ORCID: 0000-0002-2996-7712.

Zhilyakova Elena Theodorovna, PharmDr., Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Technology, Belgorod National Research University. Address: 85 Pobedy St., Belgorod, 308015. Phone: +7 (4722) 30-14-27. E-mail: Info@bsu.edu.ru. ORCID: 0000-0002-8685-1601.

Sakanyan Karen Maisovich, Deputy Director of the Department of State Regulation of Circulation of Medicines of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 3, Rakhmanovsky alley, Moscow, 127994. Phone: +7 (495) 627-24-00. E-mail: sakanyankm@minzdrav.gov.ru. ORCID: 0000-0002-2028-2776.

Novikova Marina Yurievna, Candidate of Pharmacy, Associate Professor, Dean of the Faculty of Pharmacy, Associate Professor of the Department of Pharmacy at Medical University «Reaviz». Address: 2, Krasnobogatyrskaya, bld. 2, entrance 22, Moscow, 107564. Phone: +7 (800) 600-24-00. E-mail: msk@reaviz.ru. ORCID: 0000-0002-1804-6619.

Maliutina Anastasiya Yurievna, Candidate of Pharmacy, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Technology at the Belgorod National Research University. Address: 85, Pobedy St., Belgorod, 308015. Phone: +7 (4722) 30-14-27. E-mail: malyutina_a@bsu.edu.ru. ORCID: 0000-0001-6170-2151.

Lazar Simon, Candidate of Pharmacy, Head of Laboratory of Pharmaceutical Developments of RUDN Scientific and Research Center «Pharmacy»*. ORCID: 0000-0002-9339-1180.

* Address: 8, Miklukho-Maklaya St., bld. 2, Moscow, 117198. Phone: +7 (499) 936-87-87. E-mail: information@rudn.ru.

УДК 616-01/099

Биомаркеры дисфункциональных изменений липопротеинов высокой плотности

Т.Н. Короткова, к.м.н., И.В. Ворожко, к.м.н.

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

РЕЗЮМЕ. В физиологических условиях липопротеины высокой плотности (ЛВП) обладают способностью подавлять развитие атеросклероза за счет обратного транспорта холестерина (Хс) из периферических тканей. Исследования последних лет значительно расширили представления о биологической роли ЛВП. Показаны их участие в процессах окисления липидов, восстановления функции эндотелия, способность к противовоспалительному, антитромботическому, иммуномодулирующему и антиапоптотическому действию. Вместе с тем в патофизиологических условиях хронического воспаления или окислительного стресса могут происходить утрата метаболических функций ЛВП и трансформация их в частицы, обладающие провоспалительным действием. Эти данные привели к созданию концепции о функциональности ЛВП, основанной на оценке их метаболических свойств. В этой связи значительный интерес исследователей представляют механизмы структурной и функциональной перестройки компонентов ЛВП при различных заболеваниях и состояниях. Биологические маркеры такой трансформации могут обладать ценным диагностическим и терапевтическим потенциалом. В обзоре приводятся последние данные о свойствах и функциях ЛВП, их изменении в патофизиологических условиях и его биомаркерах.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ЛИПОПРОТЕИНЫ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ, АТЕРОСКЛЕРОЗ, ХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ, ФОСФОЛИПИДЫ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Короткова Т.Н., Ворожко И.В. Биомаркеры дисфункциональных изменений липопротеинов высокой плотности. Медицинский оппонент. 2022; 1 (17): 52–60.

KEYWORDS: HIGH-DENSITY LIPOPROTEINS, ATHEROSCLEROSIS, CHOLESTEROL, PHOSPHOLIPID

FOR CITATION: Korotkova T.N., Vorozhko I.V. Biomarkers of dysfunctional changes of high-density lipoproteins. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2022; 1 (17): 52–60.

UDC 616-01/099

Biomarkers of Dysfunctional Changes of High-density Lipoproteins

T.N. Korotkova, I.V. Vorozhko

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

SUMMARY. Under physiological conditions, high-density lipoproteins (HDL) have the ability to suppress the development of atherosclerosis due to the reverse transport of cholesterol from peripheral tissues. Recent studies have significantly expanded the understanding of the biological role of HDL, showing their participation in the processes of lipid oxidation, restoration of endothelial function, and the ability to have anti-inflammatory, antithrombotic, immunomodulatory and antiapoptotic effects. At the same time, under pathophysiological conditions of chronic inflammation or oxidative stress, the loss of metabolic functions of HDL and their transformation into particles with a pro-inflammatory effect can occur. These data led to the creation of the concept of the functionality of HDL, based on the assessment of their metabolic properties. In this regard, the mechanisms of structural and functional rearrangement of HDL components in various diseases and conditions are of considerable interest to researchers. Biological markers of such transformation may have valuable diagnostic and therapeutic potential. The review provides the latest data on the properties and functions of HDL, their changes in pathophysiological conditions, and biomarkers of such dysfunctional changes.

Введение

К огласно современным представлениям липопротеины высокой плотности обеспечивают гомеостаз липидов за счет элиминации холестерина из периферических тканей и его последующей транспортировки в печень и тонкий кишечник. Считается, что обратный транспорт Хс является основной функцией ЛВП. Она реализуется с участием их главного белка — аполипопротеина А-I (апоА-I). Эффлюкс и обратный транспорт избытка холестерина из макрофагов вносят значительный вклад в способность ЛВП подавлять атеросклероз. Вместе с тем с развитием высокочувствительных липопротеомных технологий представления о функциях ЛВП значительно расширились: на различных моделях продемонстрирована способность ЛВП к ингибированию окисления липидов, восстановлению функции эндотелия [1], противовоспалительному, антитромботическому, иммуномодулирующему и антиапоптотическому действию [2–4]. Обнаружено, что в патофизиологических условиях частицы ЛВП имеют существенную неоднородность в составе липидов, аполипопротеинов, белков-переносчиков, ферментов и других компонентов липопротеома из-за их сложной метаболической функции. Показано, что состав и размер ЛВП могут изменяться при ряде болезней и состояний, в том числе у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [5, 6], антифосфолипидным синдромом [7], диабетом 2-го типа [8] и хронической болезнью почек [9]. Более того, было выявлено, что такие изменения ассоциированы с утратой ЛВП своих противовоспалительных, антиоксидантных, антиатерогенных и некоторых других функций и их трансформацией в частицы, обладающие провоспалительной активностью [10]. Результаты этих исследований согласуются с предложенной ранее концепцией о дисфункциональных ЛВП [11]. Согласно этому подходу, изменения структурных компонентов частиц приводят к состоянию дисфункции, независимо от концентрации липопротеинов в крови. Многочисленные эпидемиологические, клинические и генетические исследования подтвердили, что уровень холестерина ЛВП является лишь ограниченным показателем сердечно-сосудистого риска [12], в то время как значения функциональности ЛВП считаются более значимым фактором, определяющим исход заболевания. Основные механизмы структурной и функциональной модификации ЛВП включают качественные и количественные изменения липопротеома, активности ферментов, окисление, карбамилрование и гликирование ключевых белков. Все это приводит к формированию частицы с аномальными функциями или ослабленной активностью. Биомаркеры такой модификации могут рассматриваться как перспективная диагностическая мишень. Они создают предпосылки для разработки новых терапевтических подходов к заболеваниям, патогенетически связанным с нарушением биологических функций ЛВП.

Структура, биогенез и метаболизм ЛВП

Структура частиц ЛВП представлена макромолекулярными мицеллярными комплексами, об-

ладающими наибольшей плотностью (1,063–1,21 г/мл) и наименьшим размером (4–13 нм) среди всех липопротеинов. Частицы ЛВП очень неоднородны, существует несколько подклассов, различающихся по размеру, форме, составу и функциям. При этом, в зависимости от методов разделения ЛВП, образуются различные фракции частиц, что отражено в их классификации. Методы ультрацентрифугирования в их различных модификациях позволяют изолировать подклассы ЛВП_{2а}, ЛВП_{2б} и ЛВП₃, а использование градиента плотности — дополнительно разделить ЛВП₂ и ЛВП₃ соответственно на 3 и 5 фракций, из которых ЛВП₂, ЛВП_{3Л} и ЛВП_{3Д} являются основными. В ряде случаев при ультрацентрифугировании плазмы крови обнаруживается минорный подкласс ЛВП — ЛВП₁. Эти частицы содержат в своем составе значительное (до 60%) количество аполипопротеина Е. Считается, что данный, апоЕ-обогащенный подкласс не присутствует в плазме крови человека в норме, но обнаруживается при некоторых патологических состояниях [13]. Методом градиентного гель-электрофореза ЛВП разделяются (в зависимости от их размера) на 5 подклассов — в порядке уменьшения размеров: 2b, 2a, 3a, 3b и 3c. При этом частицы 2b соответствуют фракции 2b, полученной с помощью градиентного ультрацентрифугирования. С помощью двухмерного гель-электрофореза ЛВП разделяются на малые пре-β-ЛВП и большие α1-α4-ЛВП частицы в соответствии с их зарядом и размером (α- и β-миграция) [14]. Три аполипопротеин-специфичные популяции ЛВП были обнаружены в плазме крови с применением иммуноаффинной хроматографии: ЛВП только с апоА-I, ЛВП только с апоА-II и ЛВП, содержащие оба (и апоА-I, и апоА-II) белка. Возможно использование высокоэффективной жидкостной хроматографии, разделяющей липопротеины на 5 подклассов по их размеру [15], или магнитно-резонансной спектроскопии [16], позволяющей определить размер и количество частиц.

Компоненты ЛВП образуют полностью гидрофобное ядро, богатое эфирами холестерина (ЭХс) и покрытое слоем амфипатических липидов и белков [17]. Идентифицировано несколько специфических белков ЛВП: около 70% представлены апоА-I, а содержание апоА-II составляет примерно 15–20% [18]. Остальные 10–15% — минорные белки, основными из которых являются апоС, апоЕ, апоD, апоМ, апоL1, апоН, апоJ, апоА-IV, белок, переносящий фосфолипиды (БПФЛ), белок переноса эфира холестерина (БПЭХс), сывороточный амилоид А (SAA) и ферменты: лецитин-холестерин-ацилтрансфераза (ЛХАТ), параоксоназа-1 (PON-1), липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2 (Лп-ФЛА2) [19]. Белки ЛВП подразделяются на четыре основные функциональные группы: белки, связанные с транспортом липидов или целостностью липопротеинов (апобелки); липолитические ферменты (ЛХАТ, PON-1); белки — переносчики липидов (БПФЛ, БПЭХс); белки острофазового ответа, такие как SAA и апоJ. Всего к настоящему времени в протеоме ЛВП человека обнаружено 204 различных белка, из них 85 — не менее чем в трех независимых (выполненных разными лабораториями) исследованиях [17]. По сравнению с другими липопротеинами сыворотки ЛВП богаты белка-

ми — с соотношением последних к липидам от 1:2 (в больших ЛВП₂) до 10:1 (в пре-β-ЛВП) [20].

Частицы ЛВП подвергаются постоянному ремоделированию, обеспечивая транспорт холестерина и других липидов между циркулирующими липопротеинами, клетками, тканями и органами [21]. Большинство ЛВП плазмы крови образуются в результате процессов созревания из насцентных дискоидных частиц-предшественников (пре-β-ЛВП) с низким содержанием липидов. Биогенез пре-β-ЛВП начинается в печени или кишечнике с синтеза делипидированных молекул апоА-I, которые нестабильны и легко обогащаются липидами при участии АТФ-зависимого трансмембранного кассетного транспортера ABCA1 (ATP-binding cassette 1), также известного как CERP (cholesterol efflux regulatory protein). ABCA1-опосредованный отток свободного Хс и фосфолипидов (ФЛ) из клетки вызывает их накопление на поверхности частицы, где они являются субстратом для ЛХАТ, которая переносит остаток жирной кислоты из положения sn-2 фосфатидилхолина (лецитина) в гидроксильную группу холестерина. Это приводит к образованию ЭХс и лизофосфатидилхолина, перемещению ЭХс с поверхности частицы в ядро и путем снижения концентрации Хс на поверхности способствует его постоянному поглощению частицей ЛВП [22]. Образующиеся дискоидные пре-β-ЛВП обычно недолговечны ($t_{1/2} \approx 460$ мин.) и благодаря активности ЛХАТ преобразуются в сферические ЛВП [23]. Процесс созревания в плазме крови продолжается за счет обогащения молекулами липидов с участием другого кассетного транспортера — ABCG1 (ATP-binding cassette sub-family G member 1). Его отличие от ABCA1 состоит в том, что он способен индуцировать выход Хс и ФЛ не к свободному апоА, а к растущим частицам ЛВП [24]. Другие пути биогенеза малых пре-β-ЛВП осуществляются путем их регенерации из больших и богатых липидами α-ЛВП за счет экспорта ЭХс этих липопротеинов, либо в гепатоциты после их захвата рецептором-мусорщиком SR-B1 (scavenger receptor class B type 1), либо в апоВ-липопротеины с помощью БПЭХс. После чего процесс обогащения липидами может повторяться. В конечном итоге через двое — четверо суток ЛВП выводятся через желчь, после захвата печенью, или трансинтестинально [25, 26]. Данная модель биогенеза ЛВП была подтверждена рядом клинических и экспериментальных наблюдений: дискоидные ЛВП накапливаются в плазме пациентов с врожденным дефицитом ЛХАТ [27], а также обнаруживаются при перфузии интактной печени животных [28] или после инкубации нагруженных холестерином клеток с экзогенным апоА-I [29]. При этом ABCA1, по-видимому, играет обязательную роль в формировании дискоидных растущих ЛВП, поскольку индукция ABCA1 резко увеличивает их производство культивируемыми клетками. Пациенты с врожденным дефицитом ABCA1 имеют незначительное количество циркулирующих ЛВП [30]. Такая «классическая» модель биогенеза (из-за постепенного роста от дискоидных частиц к малым, а затем к большим сферическим) была поставлена под сомнение работой С.О. Mendivil и соавторов [31]. В ней ученые про-

демонстрировали, что ЛВП всех классов и размеров наблюдались в периферическом кровообращении в первые моменты после введения добровольцам меченых аминокислот, а кинетический анализ временных точек не соответствовал модели постепенного роста. В другом исследовании биогенеза насцентных ЛВП с применением меченых апоА-I, ФЛ и Хс показано, что основные компоненты частиц *in vivo* могут вступать в независимые друг от друга метаболические пути. При этом быстрый клиренс холестерина печенью был не связан с активностью ЛХАТ [25]. Таким образом, отдельные этапы биогенеза и метаболизма частиц ЛВП, обладающих столь выраженной структурной и функциональной гетерогенностью, требуют дальнейшего изучения.

Биологические функции ЛВП

Проведенными исследованиями установлено, что ЛВП обладают плеiotропными свойствами, что объясняет их участие во многих биологических процессах, из которых транспорт липидов является ключевым [32]. Более того, выявлены различия в метаболизме и биологических функциях между разными подклассами ЛВП. Например, большие ЛВП выполняют преимущественно транспортную функцию и обладают меньшим противовоспалительным действием, чем малые [33–34]. Концепция антиатерогенной природы ЛВП, в основе которой лежит их участие в обратном транспорте холестерина из нагруженных липидами макрофагов в периферических тканях, впервые была предложена Glomset (1968) и получила свое подтверждение в широком ряде экспериментальных, клинических и эпидемиологических исследований [35]. Развитие липопротеомных технологий позволило установить преобладание процессов пассивной водной диффузии свободного Хс между клеточными мембранами и ЛВП в физиологических условиях при нормальном содержании холестерина в клетках. Хотя этот путь является двунаправленным, этерификация свободного Хс внутри ЛВП ферментом ЛХАТ поддерживает градиент концентрации, способствующий оттоку Хс из клеток, и тем самым предотвращает его накопление в клеточных мембранах, поддерживая гомеостаз. В дополнение к пассивной диффузии отток Хс может происходить за счет связывания ЛВП с рецептором SR-B1, усиливаясь при низких абсолютных уровнях ЛВП или большом размере данных частиц. При повышении содержания холестерина в клетках, в том числе и в атерогенных макрофагах, нагруженных липидами, происходит переход к активным путям оттока, опосредованный активацией кассетных транспортеров ABCA1 и ABCG1. Считается, что наиболее значимым из этих путей является отток фосфолипидов и свободного холестерина на аполипопротеины без липидов или с низким их содержанием через ABCA1. Это продемонстрировано неспособностью мышей с нокаутом ABCA1 или пациентов с болезнью Танжера (у которых отсутствует ABCA1) к полноценному биогенезу ЛВП [36]. По-

мимо основного пути через SR-B1, при некоторых условиях ЛВП могут распознаваться и рецепторами липопротеинов низкой плотности (LDLr) гепатоцитов [37]. Кроме того, возможен непосредственный отток липидов с ЛВП на липопротеины низкой плотности (ЛНП), что обеспечивает дополнительный путь для холестерина в печень через печеночные LDLr [38]. После поглощения печенью Хс может выводиться с желчью в виде нейтральных стероидов через транспортеры ABCG5/ABCG8 или через ABCA1 после преобразования в желчные кислоты. Другой метаболический путь оттока холестерина представлен непосредственной трансинтестинальной экскрецией (TICE) из плазмы в просвет кишечника и вносит заметный вклад в общую фекальную экскрецию нейтральных стероидов [39]. Помимо участия в обратном транспорте Хс, ЛВП оказывают антиатерогенные эффекты за счет предотвращения или уменьшения эндотелиальной дисфункции [40]. Показано, что ЛВП способствуют пролиферации и уменьшают апоптоз эндотелия, а также играют ключевую роль в вазорелаксации, увеличивая высвобождение оксида азота и простаглицлина благодаря индукции активности эндотелиальной синтазы оксида азота и связывания циклооксигеназы-2 и простаглицлинсинтазы [41, 42]. Кроме того, ЛВП влияют на коагуляцию, фибринолиз и адгезию тромбоцитов путем ингибирования эндотелиального тканевого фактора, фактора X, фактора активации тромбоцитов и протромбиназного комплекса в сочетании с увеличением активности протеинов C и S. Это связывают с действием кардиолипина и фосфатидилэтаноламина, которые присутствуют в этих липопротеинах и обладают эффектами антикоагулянтов [43]. Показаны участие ЛВП в модуляции воспаления и его влияние на адгезию лейкоцитов при атерогенезе. Индуцированная цитокинами TNF- α , IL-1 и LPS экспрессия VCAM-1, ICAM-1 и E-селектина в атеросклеротической бляшке ингибируется ЛВП. При этом наиболее выраженное подавление экспрессии этих белков наблюдается при физиологических концентрациях частиц [44]. Ингибирование экспрессии VCAM-1 и E-селектина на эндотелиальных клетках зависит от фосфолипидного состава частиц, поскольку безлипидные апопротеины A-I и A-II не оказывают ингибирующего действия [45]. Ингибирующий эффект ЛВП наблюдается даже после удаления липопротеинов из культуры эндотелиальных клеток и не связан с антиоксидантными свойствами ЛВП [40]. Было также показано, что ЛВП влияют на экспрессию цитокинов, хемокинов и цитокиновых рецепторов: обнаружена индукция экспрессии генов трансформирующего фактора роста- β^2 (TGF- β^2), макрофагального белка воспаления 1 β (MIP1 β) и рецептора IL-18 (IL-18R) [46]. Установлено, что способность метаболизировать гидропероксиды липидов в ЛНП с помощью PON-1, препятствуя атерогенной структурной модификации, обуславливает антиоксидантные свойства ЛВП [47]. Одним из компонентов липида ЛВП является сфингозин-1-фосфат (S1P), обладающий собственными рецепторами S1PR1 (sphingosine-1-phosphate receptor 1) на клеточной поверхности, через которые он выполняет основные физиоло-

гические функции. В экспериментах с антагонистами S1PR1 или генетическими нокаутами было установлено его участие в биологических процессах, связанных с атерогенезом. Основными из них являлись: продукция оксида азота эндотелиальной NOS и NO-зависимая вазодилатация; ингибирование TNF α -индуцированной экспрессии молекул адгезии в эндотелиальных клетках; модуляция барьерных функций эндотелиальных клеток и ангиогенез [48, 49]. Активность S1P зависит от формы, в которой он представлен в плазме крови. Большая часть S1P плазмы связана с ЛВП, где он образует комплекс с апоM, и проявляет большую биологическую активность в поддержании функции эндотелиального барьера, чем в альбумин-связанной форме [50]. В целом в физиологических условиях частицы ЛВП обладают сильными противовоспалительными, антиоксидантными и антиатерогенными свойствами, опосредованными компонентами липопротеома, которые могут трансформироваться в условиях системного окислительного стресса и воспаления.

Дисфункциональные изменения ЛВП

Эпидемиологическими исследованиями с высокой степенью достоверности установлена обратная взаимосвязь между уровнями Хс — ЛВП и развитием сердечно-сосудистых заболеваний. Вместе с тем последующий анализ данной зависимости выявил ее нелинейный характер, при этом крайне высокие концентрации Хс — ЛВП были связаны с увеличением частоты ССЗ и смертности [51, 52]. В клинических испытаниях различных ингибиторов БПЭХс не выявлено улучшения показателей сердечно-сосудистого риска при повышении уровня Хс — ЛВП [53], а лица с генетически детерминированным высоким уровнем Хс — ЛВП демонстрируют сходные с популяционными рисками развития инфаркта миокарда [54]. Данные мета-анализа N. Kaup и соавторов [55] также не показали улучшения сердечно-сосудистых исходов после увеличения уровня Хс — ЛВП. Тот факт, что как таковой уровень Хс — ЛВП не связан с по-

Плейотропные свойства и функции липопротеинов высокой плотности проявляются вовлечением их дисфункционального фенотипа в патофизиологические процессы при широком ряде заболеваний



ложительным воздействием на сердечно-сосудистую систему, был подтвержден исследованиями основных биологических функций ЛВП, установивших ведущую роль эффективного обратного транспорта холестерина в предотвращении атерогенеза [56]. В целом результаты этих исследовательских работ открыли новый этап в изучении «качества» ЛВП как частиц, которые могут проявлять принципиально другой метаболизм и функции, основанные на их специфических протеомных, липидомных и физико-химических свойствах. Изменения данных качеств чаще всего наблюдаются при наличии системного воспаления и предполагают эволюционную роль ЛВП в системе врожденного иммунитета. В результате этого при заболеваниях с длительными хроническими воспалительными состояниями, например при ишемической болезни сердца (ИБС) или сахарном диабете 2-го типа, существует вероятность парадоксального ускорения повреждения сосудов и повышения риска смерти из-за атеросклеротических осложнений.

Выявлены значительные структурные изменения ЛВП при заболеваниях, патогенетически связанных с развитием системного воспаления. Многие из них были вовлечены в формирование дисфункционального фенотипа частиц, который может повышать риск атеросклероза. К ним относятся включение белков острой фазы, таких как SAA, симметричного диметиларгинина (SDMA), липополисахарид-связывающего белка (LBP), альфа-1-антитрипсина (A1AT) и фибриногена, в состав частиц ЛВП. Эти изменения приводят к снижению апоА-I, активности антиоксидантных ферментов, таких как PON-1 и Лп-ФЛА2, и накоплению миелопероксидазы (МПО) и малонового диальдегида (МДА). Кроме того, обогащение триглицеридами, обычно наблюдаемое при гипертриглицеридемических состояниях, может дополнительно влиять на размер и плотность частиц и, следовательно, на их функциональную способность [57].

Установлено, что в условиях острого и хронического воспаления происходит снижение обратного транспорта холестерина, нарушающее гомеостаз липидов, из-за структурных и конформационных изменений внутри частиц ЛВП [58]. Этот эффект обусловлен включением SAA в состав ЛВП и реализуется либо за счет вытеснения атеропротекторных компонентов, таких как апоА-I или PON-1, либо за счет взаимодействия с рецепторами клеточной мембраны, ответственными за связывание ЛВП. Ряд исследований продемонстрировал обширные структурные и функциональные изменения в частицах ЛВП, расположенных внутри стенки сосуда, по сравнению с теми, которые циркулируют в кровотоке, и выявил дисфункциональный фенотип таких ЛВП. Он характеризовался наличием обедненного липидами апоА-I, сильно окисляемого МПО и практически лишенного холестерин-акцепторной активности. Показано, что эта дисфункциональная форма апоА-I способна уменьшать обратный транспорт холестерина, снижая активность АВСА1 и ЛХАТ, а также способствовать накоплению МДА [59]. Получены неоднозначные данные о влиянии уровня триглицеридов в ЛВП на обратный транспорт холестерина. Отмечено, что обогащенные триглицеридами ЛВП фактиче-

ски увеличивали отток Хс из макрофагов. Однако данный эффект, наблюдаемый в нагруженной холестерин культурой макрофагоподобных клеток J774, сопровождался неэффективностью ЛХАТ, а сами частицы ЛВП являлись плохими донорами ЭХс для гепатоцитов HepG2. Это может изменять механизмы доставки и удаления Хс в целом и объясняет усиление ишемической болезни сердца при гипертриглицеридемии [60].

Отмечена способность трансформированных ЛВП снижать биодоступность эндотелиального оксида азота при ряде заболеваний [61]. ЛВП пациентов с ишемической болезнью сердца или острым коронарным синдромом обладают способностью к уменьшению продукции NO, которая опосредована активацией эндотелиального лектиноподобного рецептора окисленных ЛНП 1 (LOX-1). Активация LOX-1 происходит в ответ на избыточное накопление МДА в результате вытеснения PON-1 из частиц ЛВП. Эти изменения приводят к активации ингибитора eNOS — эндотелиальной протеинкиназы РКСβII, а в конечном итоге — к снижению образования NO. Некоторые другие компоненты трансформированных ЛВП, в частности МРО, способны к эндотелиальному трансцитозу и уменьшению продукции NO посредством связывания eNOS.

Многие из изменений частиц ЛВП, описанных при рассмотрении снижения биодоступности NO, тесно связаны с провоспалительными и прооксидантными свойствами их дисфункционального фенотипа. Показано, что замена защитных белков, таких как апоА-I и PON-1, атипичными компонентами (МДА и МРО) делает ЛВП неспособными предотвратить перекисное окисление липидов, увеличивает активность НАДФН-оксидазы (NOX), повышает продукцию эндотелиального супероксида и реактивных форм кислорода eNOS, а также экспрессию маркеров клеточной адгезии, таких как VCAM-1 [62].

Выявлена взаимосвязь функционального фенотипа ЛВП с размером и абсолютным количеством частиц в плазме. Отмечено, что небольшие ЛВП — более плотные, богатые белком, они обладают более выраженными атеропротекторными свойствами, что может быть обусловлено соотношением компонентов их липопротеома [16]. Показатель количества частиц ЛВП лучше коррелирует с ИБС, событиями ИБС и смертностью, связанной с ИБС, а также с прогрессированием атеросклероза, чем классические компоненты липидного профиля, такие как общий холестерин, триглицериды или Хс — ЛВП [63, 64]. Содержание Хс на частицу, оцениваемое по соотношению Хс — ЛВП к количеству частиц ЛВП, подсчитанных методом магнитно-резонансной спектроскопии, коррелирует с усилением прогрессирования атеросклероза сонных артерий. При этом холестерин ЛВП3 хорошо аппроксимируется суммой концентраций в малых и средних частицах ЛВП, а Хс ЛВП2 — в больших.

Рассматривается возможность участия ЛВП в межклеточной коммуникации за счет функционального переноса липопротеиновых miRNA к реципиентным (например, эндотелиальным) клеткам, а также связь данного феномена с противовоспалительными свойствами ЛВП. Установлено, что miRNA ЛВП изменяются при различных

По мере развития липопротеомики и накопления научных данных о биологических функциях и патофизиологической роли липопротеинов высокой плотности количество нозологических групп и форм, для которых установлена взаимосвязь с дисфункцией данных частиц, растет. Так, описана дисфункция ЛВП у пациентов с болезнью Альцгеймера, ожирением, аллергическими и аутоиммунными заболеваниями (бронхиальной астмой, атопическим дерматитом, аллергическим ринитом, ВИЧ, НАЖБП



кардиологических и метаболических заболеваниях и могут обладать большим потенциалом биомаркеров данных состояний. Наиболее изученными в этом отношении являются miR-92a, miR-223 и miR-486 [65]. Несмотря на установленную взаимосвязь между изменением профиля miRNA ЛВП и процессами воспаления и атерогенеза, требуются дальнейшие исследования, определяющие патофизиологическую или индикаторную роль miRNA при дисфункции ЛВП.

Плейотропные свойства и функции липопротеинов высокой плотности проявляются вовлечением их дисфункционального фенотипа в патофизиологические процессы при широком ряде заболеваний. Предполагая, что стратификация по воспалительной нагрузке при ССЗ может помочь выявить независимые эффекты дисфункциональных ЛВП, в серии исследований LURIC, 4S и KORA была проведена оценка связи между уровнем Хс — ЛВП и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний почти у 9 000 пациентов, перенесших коронарную ангиографию и стратифицированных по medianным уровням сывороточных SAA и SDMA [66]. В то время как больные с низким уровнем белков острой фазы показали традиционную обратную связь между Хс — ЛВП и исходами ССЗ, у наблюдаемых с уровнем SAA и SDMA выше среднего возникал значительно повышенный риск смерти

от ССЗ при увеличении уровня Хс — ЛВП. При непосредственной оценке функции ЛВП было показано, что эффлокс холестерина, биодоступности NO и антиоксидантные свойства ЛВП у пациентов с ИБС снижены на фоне повышения экспрессии маркера адгезии MCP-1 и выработки эндотелиального супероксида в присутствии TNF- α [67].

У больных диабетом 2-го типа имеются патофизиологические особенности структурных и функциональных изменений ЛВП в виде замещения apoA-I и S1P другими белками, повышения уровня SAA и активности БПЭХс, увеличения содержания триглицеридов, окисленных липидов и конечных продуктов гликозилирования (advanced glycation end products — AGE), что связывают с влиянием системного гликемического стресса [68, 69].

Обнаружены изменения структуры и функции ЛВП в условиях уремии из-за накопления белков острой фазы при хронической болезни почек (ХБП). ЛВП пациентов, находящихся на гемодиализе, обладают сниженной способностью к оттоку холестерина от макрофагов и обогащены компонентами, характерными для дисфункционального фенотипа ЛВП — SAA, SDMA, apoC-III, A1AT и TG. Накопление SDMA в липопротеинах у больных ХБП является дозозависимым снижением биодоступности эндотелиального NO, опосредованным ЛВП, на 40–60% у пациентов с ХБП 5-й стадии по сравнению с увеличением на 20% у здоровых людей. Дополнительным фактором, негативно влияющим на обратный транспорт холестерина у больных на гемодиализе, считается конкуренция ЛВП и окисленного альбумина за связывание рецепторов SR-B1 ввиду высокой аффинности окисленного альбумина к сайтам связывания этих рецепторов [70].

Описана дисфункция ЛВП при некоторых аутоиммунных заболеваниях, включая сахарный диабет 1-го типа (СД 1), ревматоидный артрит, системную красную волчанку и первичный антифосфолипидный синдром. При этом пациенты с СД 1 имели характерную особенность в виде повышения, а не понижения уровня Хс — ЛВП. Но даже при таком типе дислипидемии частицы ЛВП пациентов с СД 1 проявляли дисфункциональные свойства, включая снижение способности оттока холестерина [71, 72], уменьшение активности PON-1, увеличение активности МРО и сокраще-

Данные о характере изменения состава и структуры ЛВП расширяют потенциальные возможности воздействия на отдельные терапевтические мишени этих липопротеинов для коррекции возникшей дисфункции



ние уровня S1P [73], которые не зависели от уровня HbA1c [72].

Выводы

По мере развития липопротеомики и накопления научных данных о биологических функциях и патофизиологической роли липопротеинов высокой плотности количество нозологических групп и форм, для которых установлена взаимосвязь с дисфункцией данных частиц, растет. Так, описана дисфункция ЛВП у пациентов с болезнью Альцгеймера [74, 75], ожирением [76], аллергическими и аутоиммунными заболеваниями (бронхиальной астмой, атопическим дерматитом, аллергическим ринитом и псориазом) [77, 78], ОРДС [79], ВИЧ [80], НАЖБП [81] и онкологическими заболеваниями [82]. Плейотропные функции ЛВП в обеспечении гомеостаза показали, что классическое понимание ЛВП как переносчиков холестерина из тканей в печень

должно быть расширено [83]. В этой связи специфические протеомные, липидомные, физико-химические и функциональные свойства ЛВП являются перспективными биомаркерами многих патофизиологических процессов с их участием.

Вместе с тем данные о характере изменения состава и структуры ЛВП расширяют потенциальные возможности воздействия на отдельные терапевтические мишени этих липопротеинов для коррекции возникшей дисфункции. Верификация дисфункциональных изменений ЛВП делает патогенетически обоснованным выбор способа такой коррекции с учетом основных классов применяемых в настоящее время препаратов для лечения дислипидемий (фибратов, статинов, эссенциальных фосфолипидов и др.), диетотерапии или комбинаций перечисленного [84]. Данный подход требует внедрения тестов, определяющих маркеры дисфункциональности ЛВП, в клиническую лабораторную диагностику.

Литература/References

- Rosenson R.S., Brewer H.B.Jr., Ansell B.J. et al. Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat. Rev. Cardiol.* 2016; 13 (1): 48–60.
- Badimon L., Vilahur G. HDL particles-more complex than we thought. *Thromb. Haemost.* 2014; 112 (5): 857.
- Barter P.J., Nicholls S., Rye K.-A. et al. Antiinflammatory properties of HDL. *Circ. Res.* 2004; 95: 764–772.
- Vilahur G. High-density lipoprotein benefits beyond the cardiovascular system: a potential key role for modulating acquired immunity through cholesterol efflux. *Cardiovasc. Res.* 2017; 113: e51–e53.
- Kontush A., Chapman M.J. Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation, and atherosclerosis. *Pharmacol. Rev.* 2006; 58: 342–374.
- Riwanto M., Rohrer L., Roschitzki B. et al. Altered activation of endothelial anti- and proapoptotic pathways by high-density lipoprotein from patients with coronary artery disease: role of high-density lipoprotein-proteome remodeling. *Circulation.* 2013; 127: 891–904.
- Charakida M., Besler C., Batuca J.R. et al. Vascular abnormalities, paraoxonase activity, and dysfunctional HDL in primary antiphospholipid syndrome. *JAMA.* 2009; 302: 1210–1217.
- Sorrentino S.A., Besler C., Rohrer L. et al. Endothelial-vasoprotective effects of high-density lipoprotein are impaired in patients with type 2 diabetes mellitus but are improved after extended-release niacin therapy. *Circulation.* 2010; 121: 110–122.
- Rysz J., Gluba-Brzózka A., Rysz-Górzyska M., Franczyk B. The role and function of HDL in patients with chronic kidney disease and the risk of cardiovascular disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (2): 601.
- Tudorache I.F., Trusca V.G., Gafencu A.V. Apolipoprotein E — a Multifunctional Protein with Implications in Various Pathologies as a Result of Its Structural Features. *Comput. Struct. Biotechnol. J.* 2017; 15: 359–365.
- Van Lenten B.J., Hama S.Y., de Beer F.C. et al. Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures. *J. Clin. Invest.* 1995; 96 (6): 2758–2767.
- Márquez A.B., Nazir S., van der Vorst E.P.C. High-density lipoprotein modifications: a pathological consequence or cause of disease progression? *Biomedicines.* 2020; 8 (12): 549.
- Gillard B.K., Lin H.Y., Massey J.B., Pownall H.J. Apolipoproteins A-I, A-II and E are independently distributed among intracellular and newly secreted HDL of human hepatoma cells. *Biochim. Biophys. Acta.* 2009; 1791 (12): 1125–1132.
- Gordon S.M., Deng J., Lu L.J., Davidson W.S. Proteomic characterization of human plasma high density lipoprotein fractionated by gel filtration chromatography. *J. Proteome Res.* 2010; 9: 5239–5249.
- Okazaki M., Usui S., Ishigami M. et al. Identification of unique lipoprotein subclasses for visceral obesity by component analysis of cholesterol profile in high-performance liquid chromatography. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2005; 25: 578–584.
- Mallol R., Amigó N., Rodríguez M.A. et al. Liposcale: a novel advanced lipoprotein test based on 2D diffusion-ordered 1H NMR spectroscopy. *J. Lipid Res.* 2015; 56 (3): 737–746.
- Shah A.S., Tan L., Long J.L., Davidson W.S. Proteomic diversity of high density lipoproteins: Our emerging understanding of its importance in lipid transport and beyond. *J. Lipid Res.* 2013; 54: 2575–2585.
- Kontush A., Chapman M.J. Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation, and atherosclerosis. *Pharm. Rev.* 2006; 58: 342–374.
- Kontush A., Lindahl M., Lhomme M. et al. Structure of HDL: Particle subclasses and molecular components. *Handb. Exp. Pharm.* 2015; 224: 3–51.
- Zhang Y., Gordon S.M., Xi H. et al. HDL subclass proteomic analysis and functional implication of protein dynamic change during HDL maturation. *Redox Biol.* 2019; 24: 101222.
- Rached F.H., Chapman M.J., Kontush A. HDL particle subpopulations: focus on biological function. *BioFactors.* 2015; 41 (2): 67–77.
- Fazio S., Pamir N. HDL particle size and functional heterogeneity. *Circ. Res.* 2016; 119 (6): 704–707.
- Zannis V.I., Su S., Fotakis P. Role of apolipoproteins, ABCA1 and LCAT in the biogenesis of normal and aberrant high density lipoproteins. *J. Biomed. Res.* 2017; 31: 471–485.

24. Neufeld E.B., O'Brien K., Walts A.D. et al. Cellular localization and trafficking of the human ABCG1 transporter. *Biology*. 2014; 3 (4): 781–800.
25. Temel R.E., Brown J.M. A new model of reverse cholesterol transport: enTICEing strategies to stimulate intestinal cholesterol excretion. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2015; 36: 440–448.
26. Sacks F.M., Jensen M.K. From high-density lipoprotein cholesterol to measurements of function: prospects for the development of tests for high-density lipoprotein functionality in cardiovascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2018; 38 (3): 487–499.
27. Norum K.R., Glomset J.A., Nichols A.V., Forte T. Plasma lipoproteins in familial lecithin: cholesterol acyltransferase deficiency: physical and chemical studies of low and high density lipoproteins. *J. Clin. Invest.* 1971; 50: 1131–1140.
28. Hamilton R.L., Williams M.C., Fielding C.J., Havel R.J. Discoidal bilayer structure of nascent high density lipoproteins from perfused rat liver. *J. Clin. Invest.* 1976; 58: 667–680.
29. Lyssenko N.N., Nickel M., Tang C., Phillips M.C. Factors controlling nascent high-density lipoprotein particle heterogeneity: ATP-binding cassette transporter A1 activity and cell lipid and apolipoprotein AI availability. *FASEB J.* 2013; 27: 2880–2892.
30. Toth P.P., Barter P.J., Rosenson R.S. et al. High-density lipoproteins: a consensus statement from the National Lipid Association. *J. Clin. Lipidol.* 2013; 7: 484–525.
31. Mendivil C.O., Furtado J., Morton A.M., Wang L., Sacks F.M. Novel pathways of apolipoprotein A-I metabolism in high-density lipoprotein of different sizes in humans. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2016; 36: 156–165.
32. Monette J.S., Hutchins P.M., Ronsein G.E. et al. Patients with coronary endothelial dysfunction have impaired cholesterol efflux capacity and reduced HDL particle concentration. *Circ. Res.* 2016; 119 (1): 83–90.
33. Tanaka S., Diallo D., Delbosc S. et al. High-density lipoprotein (HDL) particle size and concentration changes in septic shock patients. *Ann. Intensive Care.* 2019; 9: 68.
34. Rached F.H., Chapman M.J., Kontush A. HDL particle subpopulations: focus on biological function. *BioFactors.* 2015; 41: 67–77.
35. Chiesa S.T., Charakida M. High-density lipoprotein function and dysfunction in health and disease. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2019; 33 (2): 207–219.
36. Jacobo-Albavera L., Domínguez-Pérez M., Medina-Leyte D.J. et al. The role of the ATP-binding cassette A1 (ABCA1) in human disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (4): 1593.
37. Bashore A.C., Liu M., Key C.-C.C. et al. Targeted deletion of hepatocyte Abca1 increases plasma HDL (high-density lipoprotein) reverse cholesterol transport via the LDL (low-density lipoprotein) receptor. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2019; 39: 1747–1761.
38. Cedó L., Metso J., Santos D. et al. LDL receptor regulates the reverse transport of macrophage-derived unesterified cholesterol via concerted action of the HDL-LDL axis: insight from mouse models. *Circ. Res.* 2020; 127: 778–792.
39. Tietge U.J.F., Groen A.K. Role the TICE? Advancing the concept of transintestinal cholesterol excretion. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2013; 33: 1452–1453.
40. Norata G.D., Catapano A.L. Molecular mechanisms responsible for the antiinflammatory and protective effect of HDL on the endothelium. *Vasc. Health Risk Manag.* 2005; 1 (2): 119–129.
41. Norata G.D., Pirillo A., Pellegatta F. et al. Native LDL and oxidized LDL modulate cyclooxygenase-2 expression in HUVECs through a p38-MAPK, NF-kappaB, CRE dependent pathway and affect PGE2 synthesis. *Int. J. Mol. Med.* 2004; 14 (3): 353–359.
42. Nofer J.R., van der Giet M., Tölle M. et al. HDL induces NO-dependent vasorelaxation via the lysophospholipid receptor S1P3. *J. Clin. Invest.* 2004; 113 (4): 569–581.
43. Viswambharan H., Ming X.F., Zhu S. et al. Reconstituted high-density lipoprotein inhibits thrombin-induced endothelial tissue factor expression through inhibition of RhoA and stimulation of phosphatidylinositol 3-kinase but not Akt/endothelial nitric oxide synthase. *Circ. Res.* 2004; 94 (7): 918–925.
44. Barter P.J., Baker P.W., Rye K.A. Effect of high-density lipoproteins on the expression of adhesion molecules in endothelial cells. *Curr. Opin. Lipidol.* 2002; 13 (3): 285–288.
45. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature.* 2002; 420 (6917): 868–874.
46. Norata G.D., Callegari E., Marchesi M. et al. High-density lipoproteins induce transforming growth factor-beta2 expression in endothelial cells. *Circulation.* 2005; 111 (21): 2805–2811.
47. Soran H., Schofield J.D., Durrington P.N. Antioxidant properties of HDL. *Front. Pharmacol.* 2015; 6 (1): 222.
48. Sato K., Okajima F. Role of sphingosine 1-phosphate in anti-atherogenic actions of high-density lipoprotein. *World J. Biol. Chem.* 2010; 1 (11): 327–37.
49. Poti F., Simoni M., Nofer J.R. Atheroprotective role of high-density lipoprotein (HDL)-associated sphingosine-1-phosphate (S1P). *Cardiovasc. Res.* 2014; 103 (3): 395–404.
50. Wilkerson B.A., Grass G.D., Wing S.B. et al. Sphingosine 1-phosphate (S1P) carrier-dependent regulation of endothelial barrier: high density lipoprotein (HDL)-S1P prolongs endothelial barrier enhancement as compared with albumin-S1P via effects on levels, trafficking, and signaling of S1P1. *J. Biol. Chem.* 2012; 287 (53): 44645–53.
51. Di Angelantonio E., Sarwar N., Perry P. et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA.* 2009; 302: 1993–2000.
52. Salazar J., Olivar L.C., Ramos E. et al. Dysfunctional high-density lipoprotein: an innovative target for proteomics and lipidomics. *Cholesterol.* 2015; 2015: 296417.
53. Tall A.R., Rader D.J. Trials and tribulations of CETP inhibitors. *Circ. Res.* 2018; 122: 106–12.
54. Hopewell J.C., Ibrahim M., Hill M. et al. Impact of ADCY9 genotype on response to anacetrapib. *Circulation.* 2019; 140: 891–898.
55. Kaur N., Pandey A., Negi H. et al. Effect of HDL-raising drugs on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-regression. *PLoS One.* 2014; 9 (4): e94585.
56. Qiu C., Zhao X., Zhou Q., Zhang Z. High-density lipoprotein cholesterol efflux capacity is inversely associated with cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis.* 2017; 16: 212.
57. Annema W., von Eckardstein A. High-density lipoproteins. Multifunctional but vulnerable protections from atherosclerosis. *Circ. J.* 2013; 77 (10): 2432–48.
58. Fogelman A.M. Further evidence that high-density lipoprotein is a chameleon-like lipoprotein. *Eur. Heart J.* 2015; 36 (43): 3017–3019.
59. Shao B., Pennathur S., Pagani I. et al. Modifying apolipoprotein A-I by malondialdehyde, but not by an array of other reactive carbonyls, blocks cholesterol efflux by the ABCA1 pathway. *J. Biol. Chem.* 2010; 285: 18473–18484.
60. Yassine H.N., Belopolskaya A., Schall C. et al. Enhanced cholesterol efflux to HDL through the ABCA1 transporter in hypertriglyceridemia of type 2 diabetes. *Metabolism.* 2014; 63: 727–734.

61. O'Neill F., Riwanto M., Charakida M. et al. Structural and functional changes in HDL with low grade and chronic inflammation. *Int. J. Cardiol.* 2015; 188: 111–116.
62. Chang F.-J., Yuan H.-Y., Hu X.-X. et al. High density lipoprotein from patients with valvular heart disease uncouples endothelial nitric oxide synthase. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2014; 74: 209–219.
63. Teis A., Cediel G., Amigó N. et al. Particle size and cholesterol content of circulating HDL correlate with cardiovascular death in chronic heart failure. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 3141.
64. Kim D.S., Li Y.K., Bell G.A. et al. Concentration of smaller high-density lipoprotein particle (HDL-P) is inversely correlated with carotid intima media thickening after confounder adjustment: the Multi Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J. Am. Heart Assoc.* 2016; 5 (5): e002977.
65. Michell D.L., Vickers K.C. Lipoprotein carriers of microRNAs. *Biochim. Biophys. Acta.* 2016; 1861: 2069–2074.
66. Zewinger S., Kleber M.E., Rohrer L. et al. Symmetric dimethylarginine, high-density lipoproteins and cardiovascular disease. *Eur. Heart J.* 2017; 38: 1597–1607.
67. Zhang J., Xu J., Wang J. et al. Prognostic usefulness of serum cholesterol efflux capacity in patients with coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 2016; 117: 508–514.
68. Vaisar T., Couzens E., Hwang A. et al. Type 2 diabetes is associated with loss of HDL endothelium protective functions. *PLoS One.* 2018; 13: e0192616.
69. Griffiths K., Pazderska A., Ahmed M. et al. Type 2 diabetes in young females results in increased serum amyloid A and changes to features of high density lipoproteins in both HDL2 and HDL3. *J. Diabetes Res.* 2017; 2017: 1–9.
70. Shroff R., Speer T., Colin S. et al. HDL in children with CKD promotes endothelial dysfunction and an abnormal vascular phenotype. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; 25: 2658–2668.
71. Ganjali S., Dallinga-Thie G.M., Simental-Mendía L.E. et al. HDL functionality in type 1 diabetes. *Atherosclerosis.* 2017; 267: 99–109.
72. Manjunatha S., Distelmaier K., Dasari S. et al. Functional and proteomic alterations of plasma high density lipoproteins in type 1 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2016; 65: 1421–1431.
73. Denimal D., Pais de Barros J.-P., Petit J.-M. et al. Significant abnormalities of the HDL phosphosphingolipidome in type 1 diabetes despite normal HDL cholesterol concentration. *Atherosclerosis.* 2015; 241: 752–760.
74. Button E.B., Robert J., Caffrey T.M. et al. HDL from an Alzheimer's disease perspective. *Curr. Opin. Lipidol.* 2019; 30 (3): 224–234.
75. Marsillach J., Adorni M.P., Zimetti F. et al. HDL Proteome and Alzheimer's disease: evidence of a link. *Antioxidants (Basel).* 2020; 9 (12): 1224.
76. Stadler J.T., Marsche G. Obesity-related changes in high-density lipoprotein metabolism and function. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (23): 8985.
77. Trakaki A., Marsche G. High-density lipoprotein (HDL) in allergy and skin diseases: focus on immunomodulating functions. *Biomedicines.* 2020; 8 (12): 558.
78. Блохин Б.М., Прохорова А.Д., Суяндукова А.С. Возможности иммунодиагностики у детей с атопическими заболеваниями. *Медицинский оппонент.* 2019; 2 (6): 28–36. [Blokhin B.M., Prokhorov A.D., Suyundukova A.S. Limitations of diagnosis in children with atopic diseases. *Meditinskiy opponent = Medical Opponent.* 2019; 2 (6): 28–36. (In Russ.)].
79. Yang L., Liu S., Han S. et al. The HDL from septic-ARDS patients with composition changes exacerbates pulmonary endothelial dysfunction and acute lung injury induced by cecal ligation and puncture (CLP) in mice. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 293.
80. Kelesidis T., Oda M.N., Borja M.S. et al. Predictors of Impaired HDL function in HIV-1 infected compared to uninfected individuals. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2017; 75 (3): 354–363.
81. McCullough A., Previs S.F., Dasarathy J. et al. HDL flux is higher in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2019; 317 (5): E852–E862.
82. Zeljkovic A., Vekic J., Mihajlovic M. et al. Revealing the role of high-density lipoprotein in colorectal cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (7): 3352.
83. Kudinov V.A., Alekseeva O.Y., Torkhovskaya T.I. et al. High-density lipoproteins as homeostatic nanoparticles of blood plasma. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (22): 8737.
84. Камзолова С.В., Хубутя М.Ш. Во имя здоровья и науки. *Медицинский оппонент.* 2018; 3 (3): 6–8. [Kamzolova S.V., Hubutia M.Sh. For the sake of health and science. *Meditinskiy opponent = Medical Opponent.* 2018; 3 (3): 6–8. (In Russ.)].

Вклад авторов. Т.Н. Короткова, И.В. Ворожко: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Authors contributions. T.N. Korotkova, I.V. Vorozhko: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 21.01.2022.

Принята к публикации: 23.02.2022.

Article received: 21.01.2022.

Accepted for publication: 23.02.2022.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Короткова Татьяна Николаевна, к.м.н., заведующая лабораторией клинической биохимии, иммунологии

и аллергологии ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»*.
 Телефон: +7 (499) 611-82-57. ORCID: 0000-0002-3684-9992.

Ворожко Илья Викторович, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической биохимии, иммунологии и аллергологии ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»*.
 Телефон: +7 (499) 613-15-92. ORCID: 0000-0003-2529-9152.
 Адрес: 115446, г. Москва, Каширское шоссе, д. 21.
 E-mail: mailbox@ion.ru.

AUTHORS INFORMATION

Korotkova Tatiana Nikolaevna, PhD, Head of Laboratory of Biochemistry, Immunology and Allergology, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety*.
 Phone: +7 (499) 611-82-57. ORCID: 0000-0002-3684-9992.

Vorozhko Ilya Viktorovich, PhD, Senior Researcher of Laboratory of Biochemistry, Immunology and Allergology, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety*. Phone: +7 (499) 613-15-92.
 ORCID: 0000-0003-2529-9152.

* Address: 115446, Moscow, Kashirskoe highway, 21.
 E-mail: mailbox@ion.ru.

УДК 796.796.015:642

Гиперурикемия у мужчин и женщин в зависимости от индекса массы тела

Е.А. Бурляева, к.м.н., Е.Л. Оганесянц, Т.А. Прунцева, Т.Н. Короткова, к.м.н., М.М. Семенов

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

РЕЗЮМЕ. Гиперурикемия является фактором, имеющим связь с развитием артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности (ХСН), метаболического синдрома (МС), хронической болезни почек (ХБП), сахарного диабета, неалкогольной жировой болезнью печени. В данном исследовании изучены показатели мочевого кислоты у пациентов в зависимости от индекса массы тела с целью выявления маркеров рисков развития неинфекционных заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ГИПЕРУРИКЕМИЯ, МОЧЕВАЯ КИСЛОТА, ОЖИРЕНИЕ, ИЗБЫТОЧНАЯ МАССА ТЕЛА, НЕИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Бурляева Е.А., Оганесянц Е.Л., Прунцева Т.А. и соавт. Гиперурикемия у мужчин и женщин в зависимости от индекса массы тела. Медицинский оппонент. 2022; 1 (17): 61–64.

UDC 796.796.015:642

Hyperuricemia in Men and Women Dependent on Body Mass Index

E.A. Burlyayeva, E.L. Oganesyants, T.A. Prunceva, T.N. Korotkova, M.M. Semenov

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

SUMMARY. Hyperuricemia is a factor associated with the development of diseases such as arterial hypertension, chronic heart failure, metabolic syndrome, chronic kidney disease, diabetes, non-alcoholic fatty liver disease. The aim of the work was to study the indicators of uric acid in patients depending on the body mass index in order to identify risk markers for the development of non-communicable diseases.

KEYWORDS: HYPERURICEMIA, URIC ACID, OBESITY, OVERWEIGHT, NONCOMMUNICABLE DISEASES

FOR CITATION: Burlyayeva E.A., Oganesyants E.L., Prunceva T.A. et al. Hyperuricemia in men and women dependent on body mass index. Meditsinskiy opponant = Medical Opponent. 2022; 1 (17): 61–64.

Введение

Мочевая кислота (МК) является конечным ферментативным продуктом пуринового обмена [1]. В литературе встречаются данные о том, что повышенный уровень МК (гиперурикемия) может быть связан с метаболическим синдромом [2–5] и является предиктором риска сердечно-сосудистых заболеваний, приводящих к эндотелиальной дисфункции [6].

Гиперурикемия — клинический симптом. Проявляется повышенным уровнем мочевого кислоты в сыворотке. Также это один из факторов, имеющих связь с развитием таких заболеваний, как ар-

териальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, метаболический синдром, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, неалкогольная жировая болезнь печени [6–11]. Гиперурикемия возникает из-за избыточного образования уратов или нарушения их выведения через почки и желудочно-кишечный тракт. Считается предвестником подагрического артрита, поскольку отложение кристаллов уратов в суставах связано с воспалительной реакцией в организме. Далее это может привести к образованию тофусов. Подагра также является фактором риска развития сердечной недостаточности и метаболического синдрома, и острые приступы подагры еще больше осложняют эти заболевания.

Подагра приводит к хронической боли в суставах, их эрозии, травмам и формированию узелков, которые подвержены инфицированию.

В исследованиях наличие метаболического синдрома и его компонентов (сахарного диабета, гипертонии, гипертриглицеридемии) связано с повышенным уровнем мочевой кислоты [12, 13]. При этом критерии проявления СМ коррелировали с уровнями МК [14]. По данным исследований, вероятность развития метаболического синдрома оценивается выше в популяции с более высоким значением мочевой кислоты. Кроме того, показатели МК у пациентов положительно коррелируют с риском развития ожирения [15]. Высказано предположение, что гиперурикемия может ускорять печеночный и периферический липогенез и вызывать ожирение [16]. По некоторым данным, последнее способно изменять клиническую картину подагры, что проявляется более ранним началом и большим числом пораженных суставов [17]. В настоящее время ожирение, гиперурикемия и сопутствующие им метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания вызывают серьезную озабоченность в области общественного здравоохранения в международном сообществе из-за их высокой распространенности и последствий для здоровья.

Цель работы — изучение показателей мочевой кислоты у пациентов в зависимости от индекса массы тела с целью выявления маркеров рисков развития неинфекционных болезней.

Пациенты и методы

В исследовании проанализированы данные 276 пациентов. На основании половых различий были сформированы две группы. В первую были включены данные 110 мужчин в возрасте 41,1 ($\pm 11,6$) года, во вторую — 166 женщин в возрасте 44,5 ($\pm 12,0$) года. Критериями исключения являлись показатели индекса массы тела (ИМТ, $< 18,5 \text{ кг/м}^2$), наличие онкологических заболеваний.

Измерение антропометрических показателей проводили по стандартным методикам: длину тела (ДТ) измеряли на ростомере BSM370 (InBody, Южная Корея) с точностью до 0,5 см, массу тела (МТ) определяли с точностью до 0,1 кг во время биоимпедансного анализа состава тела. Соответствие между МТ и ДТ оценивали по показателю ИМТ, который рассчитывали по формуле: $\text{ИМТ} = \text{МТ, кг} / \text{ДТ, м}^2$. Для оценки нормальной и избыточной массы тела и ожирения использована классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2004).

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

Результаты и их обсуждение

Согласно результатам исследования, более 85% мужчин с различной степенью ожирения имели повышенные уровни МК (рис. 1). У пациентов с ожирением III степени гиперурикемия встречалась в 95% случаев, с нормальной и избыточной массой тела — более чем в 50%. Однако величина выборки не позволяет оценивать эти данные как объективные.

В группе женщин гиперурикемия имела тенденцию к увеличению пропорционально повышению ИМТ (рис. 2). У пациенток с избыточной массой тела повышенный уровень мочевой кислоты был определен в 12% случаев, с ожирением I степени — в 29%, II степени — в 43%, III степени — в 73%.

В проведенном исследовании частота встречаемости повышенных уровней МК была выше у муж-

Рисунок 1. Число мужчин с различными показателями уровня мочевой кислоты в сыворотке в зависимости от ИМТ

Figure 1. Number of men with different serum uric acid levels as a function of BMI

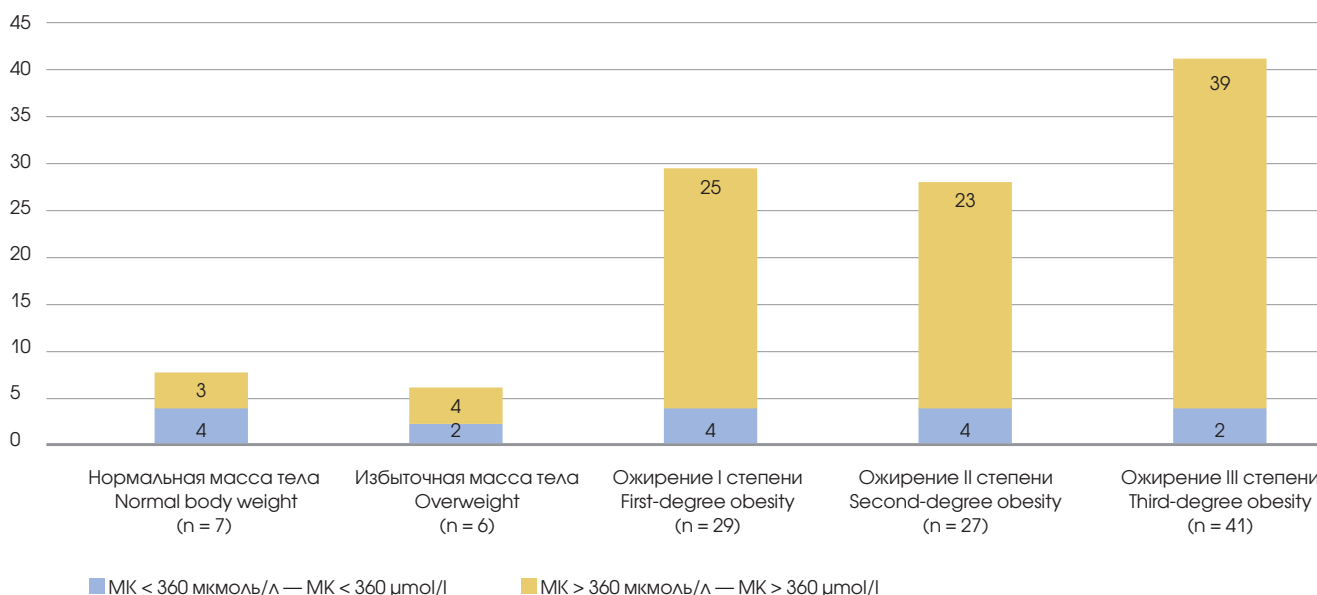
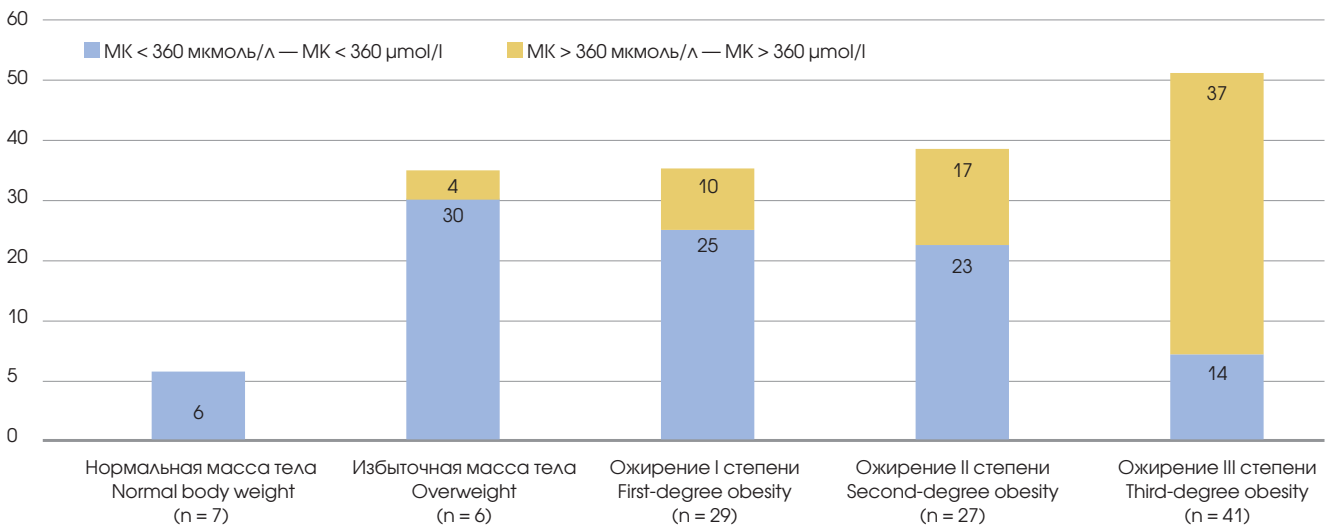


Рисунок 2. Число женщин с различными показателями уровня мочевой кислоты в сыворотке в зависимости от ИМТ

Figure 2. Number of women with different serum uric acid levels as a function of BMI



чин, чем у женщин. Это согласуется с представлениями о гиперурикемии [18, 19].

Частота гиперурикемии составила 58,7%, что существенно выше уровня распространенности, описываемого в научной литературе, который колеблется от 2,6 до 36% в различных группах населения [20]. Такие показатели связаны с тем, что в нашем исследовании более 95% пациентов имели избыточную массу тела или ожирение различной степени выраженности. Однако у мужчин с нормальной и избыточной массой тела в большом проценте случаев можно ожидать наличие гиперурикемии.

Как известно, основной причиной ожирения в большинстве случаев является преобладание потребления энергии с пищей над суточными энергозатратами. Как следствие, избыточное потребление пищевой продукции в целом приводит к увеличенному поступлению в организм отдельных веществ. Популярные диеты, направленные на снижение массы тела, предполагают увеличение в рационе продуктов, богатых пуринами, что наравне с другими дисбалансами может приводить к увеличению сывороточного показателя мочевой кислоты [21]. Таким образом, у пациентов с ожирением на метаболизм пуринов могут оказывать влияние пищевые привычки. Это преобладание в рационе жирной и богатой пуринами пищи, употребление алкоголя и продуктов, содержащих фруктозу [22]. Несмотря на тот факт, что избыточное потребление пуринов значительно повышает риск развития гиперурикемии, взаимосвязь между этим клиническим симптомом и ожирением не ограничивается пищевыми привычками, так как избыточный вес часто ассоциирован с инсулинорезистентностью (ИР) и повышением продукции лептина, снижающего выведение МК. Сопряженная

с ИР гиперинсулинемия уменьшает почечную экскрецию МК, приводя к гиперурикемии [23].

В настоящее время нет данных, доказывающих необходимость проведения лекарственной терапии бессимптомной гиперурикемии. В таких случаях целесообразны коррекция пищевого рациона и образа жизни пациента. Это снижение массы тела до нормальных значений, диета с ограничением пуринов животного происхождения, уменьшение приема алкоголя, особенно пива. Известно, что ограничение в рационе богатых пуринами продуктов животного происхождения и снижение массы тела способствуют сокращению сывороточного уровня МК [24–29]. Диета, обогащенная молочной продукцией с низким содержанием жира, приводит к уменьшению сывороточного уровня мочевой кислоты.

Выводы

Полученные показатели свидетельствуют о том, что при выявлении у пациентов избыточной массы тела или ожирения в перечень исследований биохимических показателей сыворотки следует включать определение уровня мочевой кислоты. При обнаружении гиперурикемии необходимо рекомендовать диету, направленную на снижение массы тела до нормальных значений. Важно при этом исключить алкоголь, ограничить потребление богатых пуринами продуктов животного происхождения за счет включения в рацион молочной продукции с низким содержанием жира.

У мужчин с нормальной и избыточной массой тела и у женщин с нормальной массой тела необходимо проведение дополнительных исследований для выявления распространенности гиперурикемии с целью ранней диагностики рисков развития неинфекционных заболеваний.

Литература/References

1. Aktas G., Kocak M.Z., Bilgin S. et al. Uric acid to HDL cholesterol ratio is a strong predictor of diabetic control in men with type 2 diabetes mellitus. *Aging Male*. 2021; 23 (5): 1098–1102.
2. Chiou W.K., Wang M.H., Huang D.H. et al. The relationship between serum uric acid level and metabolic syndrome: Differences by sex and age in Taiwanese. *Journal of Epidemiology*. 2010; 20 (3): 219–224.
3. Li Y., Chen S., Shao X. et al. Association of uric acid with metabolic syndrome in men, premenopausal women and postmenopausal women. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2014; 11 (3): 2899–2910.
4. Nejatnamini S., Ataie-Jafari A., Qorbani M. et al. Association between serum uric acid level and metabolic syndrome components. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*. 2015; 14 (1): 1–7.

5. Sui X., Church T.S., Meriwether R.A. et al. Uric acid and the development of metabolic syndrome in women and men. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2008; 57 (6): 845–852.
6. Barassi A., Corsi Romanelli M.M., Pezzilli R. et al. Levels of uric acid in erectile dysfunction of different aetiology. *Aging Male*. 2018; 21 (3): 200–205.
7. Chen M.Y., Zhao C.C., Li T.T. et al. Serum uric acid levels are associated with obesity but not cardio-cerebrovascular events in Chinese inpatients with type 2 diabetes. *Scientific Reports*. 2017; 7: 1–8.
8. Kim T., Lee S., Yoo J. et al. The relationship between the regional abdominal adipose tissue distribution and the serum uric acid levels in people with type 2 diabetes mellitus. *Diabetology and Metabolic Syndrome*. 2012; 4 (1): 1–7.
9. Recently B. Association between serum uric acid and different states of chronic liver disease in the United States. 2010. 123 (21): 3118–3122.
10. Shih M.H., Lazo M., Liu S.H. et al. Association between serum uric acid and nonalcoholic fatty liver disease in the US population. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2015; 114 (4): 314–320.
11. Молчанова О.В., Бритов А.Н., Платонова Е.В. Значение повышенного уровня мочевой кислоты в развитии и профилактике хронических неинфекционных заболеваний. *Профилактическая медицина*. 2020; 23 (2): 102–108. [Molchanova O.V., Britov A.N., Platonova E.V. Importance of elevated uric acid levels in the development and prevention of chronic noncommunicable diseases. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2020; 23 (2): 102–108. (In Russ.)].
12. Chang J.B., Chen Y.L., Hung Y.J. et al. The role of uric acid for predicting future metabolic syndrome and type 2 diabetes in older people. *Journal of Nutrition, Health and Aging*. 2017; 21 (3): 329–335.
13. Sundström J., Sullivan L., D'Agostino R.B. et al. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension*. 2005; 45 (1): 28–33.
14. Nakanishi N., Suzuki K., Tatara K. Alcohol consumption and risk for development of impaired fasting glucose or type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetes Care*. 2003; 26 (1): 48–54.
15. Chu F.Y., Chang C.C., Huang P.H. et al. The association of uric acid calculi with obesity, prediabetes, type 2 diabetes mellitus, and hypertension. *BioMed Research International*. 2017; 2017.
16. Kızılay D.Ö., Şen S., Ersoy B. Associations between serum uric acid concentrations and cardiometabolic risk and renal injury in obese and overweight children. *JCRPE, Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2019; 11 (3): 262–269.
17. Паневин Т.С., Елисеев М.С., Шестакова М.В. Влияние хирургического лечения ожирения на пуриновый обмен и подагру. *Ожирение и метаболизм*. 2020; 17 (2): 138–146. [Panevin T.S., Eliseev M.S., Shestakova M.V. The effect of bariatric surgery on purine metabolism and gout. *Obesity and Metabolism*. 2020; 17 (2): 138–146. (In Russ.)].
18. Duan Y., Liang W., Zhu L. et al. Asociación entre la concentración de ácido úrico en suero y la obesidad entre los estudiantes universitarios (China). *Nutricion Hospitalaria*. 2015; 31 (6): 2407–2411.
19. Yang C., Yang S., Feng C. et al. Associations of hyperuricemia and obesity with remission of nonalcoholic fatty liver disease among Chinese men: a retrospective cohort study. *PLoS One*. 2018; 13 (2): 1–12.
20. Uaratanawong S., Suraamornkul S., Angkeaw S., Uaratanawong R. Prevalence of hyperuricemia in Bangkok population. *Clinical Rheumatology*. 2011; 30 (7): 887–893.
21. Коденцова В.М., Рисник Д.В., Ладодо О.Б. Потребление витаминов: вклад отдельных пищевых продуктов и последствия различных диет. *Медицинский оппонент*. 2021; 1 (13): 48–56. [Kodentsova V.M., Risnik D.V., Ladodo O.B. Vitamin consumption: contributions of separate products and effects of different diets. *Meditsinskiy opponent = Medical Opponent*. 2021; 1 (13): 48–56. (In Russ.)].
22. Choi H.K., Ford E.S. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *American Journal of Medicine*. 2007; 120 (5): 442–447.
23. Li C., Hsieh M. C., Chang S.J. Metabolic syndrome, diabetes, and hyperuricemia. *Current Opinion in Rheumatology*. 2013; 25 (2): 210–216.
24. Sivera F., Andres M., Carmona L. et al. Multinational evidence based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. *Ann. Rheum. Dis*. 2014; 73 (2): 328–35.
25. Desseñ P.H., Shipton E.A., Stanwix A.E. et al. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study. *Ann. Rheum. Dis*. 2000; 59: 539–43.
26. Kullich W., Ulreich A., Klein G. Changes in uric acid and blood lipids in patients with asymptomatic hyperuricemia treated with diet therapy in a rehabilitation procedure [in German]. *Rehabilitation*. 1989; 28: 134–7.
27. Choi H.K., Atkinson K., Karlson E.W. et al. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet*. 2004; 363: 1277–81.
28. Choi H.K., Atkinson K., Karlson E.W. et al. Purine-rich foods, daily and protein intake, and the risk of gout in men. *N. Engl. J. Med*. 2004; 350: 1093–103.
29. Dalbeth N., Ames R., Gamble G.D. et al. Effects of skim milk powder enriched with glycomacropeptide and G600 milk fat extract on frequency of gout flares: a proof-of-concept randomized controlled trial. *Ann. Rheum. Dis*. 2012; 71 (6): 929–934.

Вклад авторов. Е.А. Бурляева, Е.Л. Оганесянц, Т.А. Прунцева, Т.Н. Короткова, М.М. Семенов: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Authors contributions. E.A. Burlyayeva, E.L. Oganesyants, T.A. Prunceva, T.N. Korotkova, M.M. Semenov: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Финансирование. Научно-исследовательская работа проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках программы поисковых научных исследований (тема № 0410-2020-0004).
Financing. Research was carried out at the expense of subsidies for the implementation of a state task within the framework of the exploratory research program (topic № 0410-2020-0004).
Статья поступила: 25.01.2022.
Принята к публикации: 28.02.2022.
Article received: 25.01.2022.
Accepted for publication: 28.02.2022.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бурляева Екатерина Александровна, к.м.н., заведующая консультативно-диагностическим центром «Здоровое и спортивное питание»*. ORCID: 0000-0001-9290-0185.
Оганесянц Екатерина Львовна, младший научный сотрудник лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов*. ORCID: 0000-0002-8134-6964.

Прунцева Тамара Александровна, врач-терапевт консультативно-диагностического центра «Здоровое и спортивное питание»*. ORCID: 0000-0001-6943-8519.
Короткова Татьяна Николаевна, к.м.н., заведующая лабораторией клинической биохимии, аллергологии и иммунологии*. ORCID: 0000-0002-3684-9992.
Семенов Мурадин Мудалифович, научный сотрудник лаборатории спортивной антропологии и нутрициологии*. ORCID: 0000-0001-8039-529X.
 * Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи. Адрес: 109240, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14. Телефон: +7 (495) 698-53-60. E-mail: mailbox@ion.ru.

AUTHORS INFORMATION

Burlyayeva Ekaterina Aleksandrovna, PhD, Head of Consulting and Diagnostic Center «Healthy and Sports Nutrition»*. ORCID: 0000-0001-9290-0185.
Oganesyants Ekaterina Lvovna, Junior Research Associate at the Laboratory of Food Biotechnology and Specialized Products*. ORCID: 0000-0002-8134-6964.
Pruntseva Tamara Aleksandrovna, General Practitioner at the Consulting and Diagnostic Center «Healthy and Sports Nutrition»*. ORCID: 0000-0001-6943-8519.
Korotkova Tatiana Nikolayevna, PhD, Head of Clinical Biochemistry, Allergology and Immunology Laboratory*. ORCID: 0000-0002-3684-9992.
Semenov Muradin Mudalifovich, Researcher at the Laboratory of Sports Anthropology and Nutritiology*. ORCID: 0000-0001-8039-529X.
 * Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety. Address: 2/14 Ustyinsky proezd, Moscow, 109240. Phone: +7 (495) 698-53-60. E-mail: mailbox@ion.ru.

28–30
сентября
2022

РЕКЛАМА



XXIII ВСЕРОССИЙСКИЙ
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ
ФОРУМ
Мать и Дитя

МВЦ «Крокус Экспо»,
3 павильон, 4 этаж, 20 зал

УЧАСТИЕ БЕСПЛАТНОЕ, ТРЕБУЕТСЯ РЕГИСТРАЦИЯ!

В рамках форума:

Конгресс

«Лабораторные технологии в репродуктивной медицине и неонатологии: от науки к практике» (ЛАБРИН – 2022)

XII Научно-практическая конференция

«Невынашивание беременности: социальная проблема, медицинские решения»

Национальный научно-образовательный эхографический конгресс

«Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и перинатологии – сложные вопросы и пути их решения»

Конференция Лиги акушеров России

XXIV Международная специализированная выставка оборудования, лекарственных препаратов по акушерству, гинекологии и неонатологии

Охрана здоровья матери и ребенка – 2022



Организаторы:

Министерство здравоохранения Российской Федерации

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России

Российское общество акушеров-гинекологов

Лига акушеров России



Руководитель форума «Мать и Дитя»



Сухих Г.Т.

Академик РАН, профессор, д.м.н.
Директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
Минздрава России

Подробнее на сайтах mother-child.ru и mediexpo.ru

Конгресс-оператор: ООО «МЕДИ Экспо» | +7 (495) 721-88-66 | expo@mediexpo.ru |

МЕДИ Экспо

Участие в научной программе
Баранов Игорь Иванович
+7 (495) 438-94-92
i_baranov@oparina4.ru

Менеджер проекта
Светлана Ранская
+7 (495) 721-88-66 (108)
+7 (926) 610-23-74
svetlana@mediexpo.ru

Регистрация участников
Николай Скибин
+7 (495) 721-88-66 (111)
+7 (929) 646-51-66
reg@mediexpo.ru

Аккредитация СМИ
Ирина Пронина
+7 (495) 721-88-66 (125)
+7 (926) 611-23-59
pr@mediexpo.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОЙ КОМПАНИИ ФИРН М



отпуск без рецепта

ГРИППФЕРОН®

КАПЛИ И СПРЕЙ НАЗАЛЬНЫЕ
*интерферон альфа-2b
человеческий рекомбинантный*

- Экстренная профилактика и лечение ОРВИ и гриппа у детей с рождения и взрослых, включая беременных
- Интраназальное применение рекомбинантного интерферона альфа-2b рекомендовано Минздравом России для экстренной профилактики и лечения ОРВИ (в т.ч. коронавирусной инфекции COVID-19) и гриппа у взрослых и детей

Рег. уд. Р N 000089/01
Рег. уд. ЛП-001503



отпуск без рецепта

ГРИППФЕРОН® с лоратадином

МАЗЬ НАЗАЛЬНАЯ
интерферон альфа-2b + лоратадин

- Профилактика и лечение гриппа и респираторных вирусных инфекций у взрослых, в том числе и с аллергическим ринитом

Рег. уд. ЛП-002425



отпуск без рецепта

ОФТАЛЬМОФЕРОН®

КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ
интерферон альфа-2b + дифенгидрамин

- Лечение герпетических и аденовирусных инфекций глаз (конъюнктивитов кератитов увеитов)
- Лечение и профилактика осложнений после хирургических вмешательств на роговице
- Лечение синдрома сухого глаза

Рег. уд. Р N 002902/01

ИНФОРМАЦИЯ
ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ
ФИРН М www.firm.ru



ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ТЕКСТОМ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ