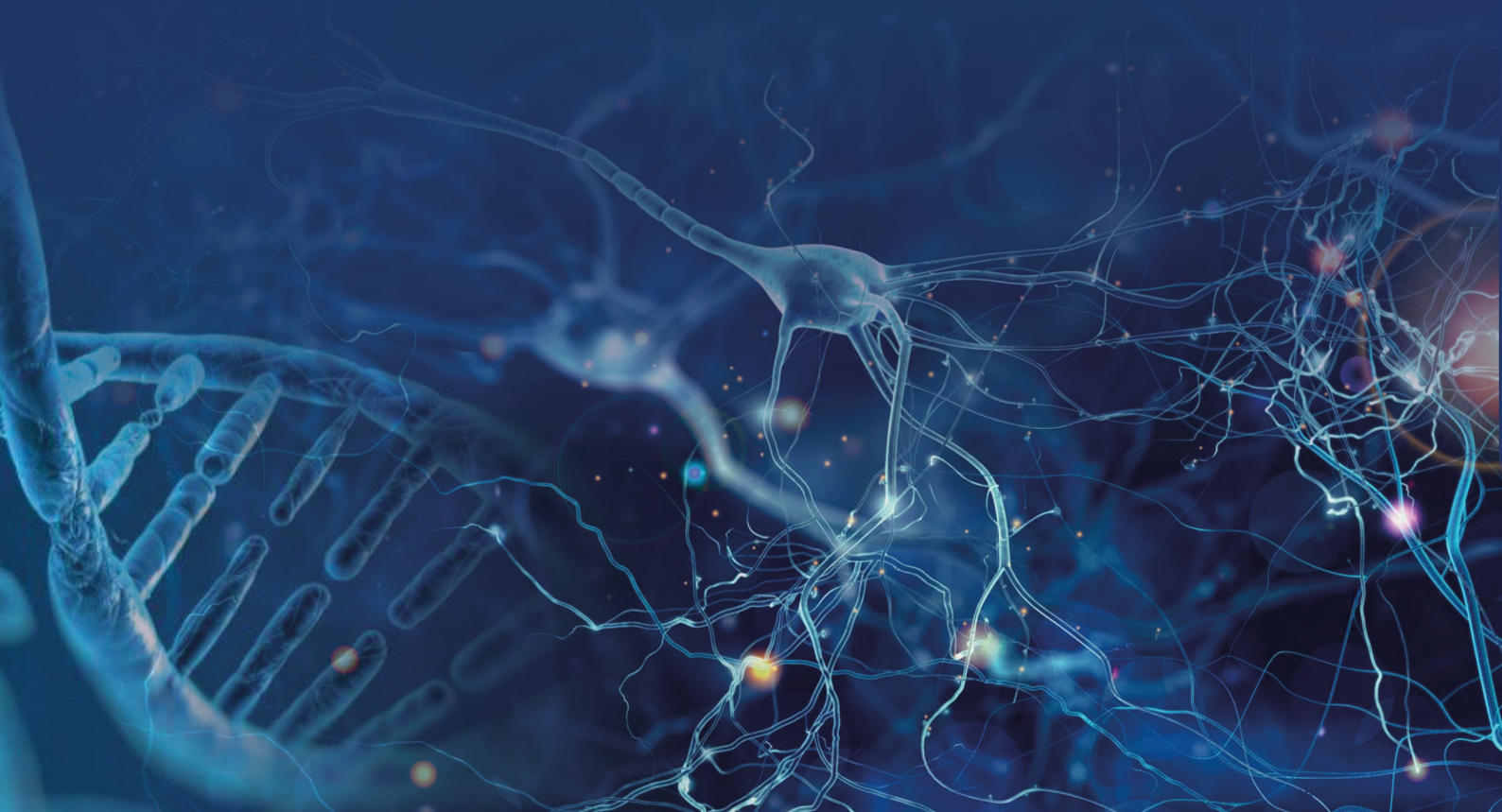


ISSN 7390-4458

HEALTH, FOOD, & BIOTECHNOLOGY

Volume 1, Issue 1
Year 2019



HFB

Health, Food and Biotechnology

№ 1 - 2019

No 1 - 2019

Периодичность издания – 4 номера в год

Periodicity of publication - 4 issues per year

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет пищевых производств» (ФГБОУ ВО МГУПП)

Founder: Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Moscow State University of Food Production» (FSBEI HE MSUFP)

Редакция

Заведующий редакцией - Косычева Марина Александровна
Выпускающий редактор - Шленская Наталья Марковна
Редактор по этике - Хорохорина Галина Анатольевна
Медийный редактор - Акопян Армен Игитович

Editorial Team

Head of Editorial Team - Marina A. Kosycheva
Editor of Issue - Nataliya M. Shlenskaya
Ethics Editor - Galina A. Khorokhorina
Social Media and Product Editor - Armen I. Hakobyan

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство о регистрации средства массовой информации ЭЛ №ФС77-72959 от 25 мая 2018 г.

The Journal is registered by the Federal Service for Supervision in the Sphere of Communication, Information Technologies and Mass Media. The Mass Media Registration Certificate EL No FS77-72959 dated May 25, 2018.

Адрес:

125080, г. Москва, Волоколамское шоссе, 11
Тел. +7 (499) 750-01-11*6585
E-mail: info@spfp-mgupp.ru
Официальный сайт учредителя: mgupp.ru
Официальный сайт редакции: hfb-mgupp.com

Address:

11, Volokolamskoe shosse, Moscow, Russian Federation, 125080
Tel. +7 (499) 750-01-11*6585
E-mail: info@spfp-mgupp.ru
Official web site of Founder: mgupp.ru
Official web site of the Editorial Office: hfb-mgupp.com

© ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств», 2019

© FSBEI HE «Moscow State University of Food Production», 2019.

Редакционный совет

Главный редактор **БАЛЫХИН Михаил Григорьевич** – доктор экономических наук, профессор, ректор

Члены редакционного совета:

Абаева Курманкуль Тулеутаевна	Казахский национальный аграрный университет, Республика Казахстан
Абдраманов Абзал Аскарбекович	Казахский национальный аграрный университет, Республика Казахстан
Асанова Дания Касимовна	Казахский национальный аграрный университет, Республика Казахстан
Бойд Сара	Дублинский технологический институт, Ирландия
Бурлибаев Малик Жолдасович	Казахское агентство прикладной экологии, Республика Казахстан
Джжозаф Моисей	Варшавский университет естественных наук, Польша
Есполов Тлектес Исабаевич	Казахский национальный аграрный университет, Республика Казахстан
Игнар Штефан	Варшавский университет естественных наук, Польша
Мусаева Айман Амангельдиевна	Атырауский государственный университет им. Халела Досмухамедова, Республика Казахстан
Пикосжевский Войцех	Ягеллонский университет, Польша
Подлацкий Славомир	Варшавский университет естественных наук, Польша
Сагян Ашот Серобович	Научно-производственный центр "Армбиотехнология" НАН РА, Республика Армения
Самбандам Ананадан	Национальный институт технологий, Индия
Сарсекова Дани Нургисаевна	Казахский агротехнический университет имени Сакена Сейфуллина, Республика Казахстан
Северинов Константин Викторович	Институт молекулярной генетики РАН, Институт биологии гена РАН, Россия
Франкович Марек	Ягеллонский университет, Польша
Фриас Исус	Дублинский технологический институт, Ирландия
Хайтович Филипп Ефимович	Институт Вычислительной Биологии в Шанхае, Сколтех, Китай, Россия
Химмелбауер Маргарита	Венский университет природных ресурсов, Австрия
Цыганова Татьяна Борисовна	Московский государственный университет пищевых производств, Россия,
Шенбергер Игорь Викторович	Казахстанское Агентство Прикладной Экологии, Республика Казахстан
Щетинин Михаил Павлович	Московский государственный университет пищевых производств, Россия
Юнусова Гульнара Батырбековна	Костанайский государственный университет имени А.Байтурсынова, Республика Казахстан

Editorial Board

Editor-in-Chief **Mikhail G. BALYKHIN** – Doctor of Economics, Professor, Rector

Members of the Editorial Board:

Kurmankul T. Abayeva	Kazakh National Agrarian University, Kazakhstan
Abzal A. Abdramanov	Kazakh National Agrarian University, Kazakhstan
Daniya K. Asanova	Kazakh National Agrarian University, Kazakhstan
Sara Boyd	Dublin Institute of Technology, Ireland
Malik Burlibayev	Kazakhstan Agency of Applied Ecology, Kazakhstan
Tlektes I. Espolov	Kazakh National Agrarian University, Kazakhstan
Marek Frankowicz	Jagiellonian University, Poland
Jesus Frias	Dublin Institute of Technology, Ireland
Margarita Himmelbauer	University of Natural Resources and Life Sciences, Austria
Mosiej Jozef	Warsaw University of Life Sciences, Poland
Philipp E. Khaitovich	Institute for Computational Biology by the Chinese Academy of Sciences; Skoltech, China, Russia
Aiman A. Mussayeva	Kh. Dosmukhamedov Atyrau State University, Kazakhstan
Wojciech Piekoszewski	Jagiellonian University, Poland
Slawomir Podlaski	Warsaw University of Life 1 Sciences, Poland
Ashot S. Saghyan	National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, Armenia
Anandan Sambandam	National Institute of Technology Tiruchirappalli, India
Dani N. Sarsekova	S. Seifullin Kazakh Agro Technical University, Kazakhstan
Mikhail P. Schetinin	Moscow State University of Food Production, Russia
Konstantin V. Severinov	Institute of Gene Biology Russian Academy of Sciences, Russia
Igor V. Shenberger	Kazakhstan Agency of Applied Ecology, Kazakhstan
Ignar Stefan	Warsaw University of Life 1 Sciences, Poland
Tatiana B. Tsyganova	Moscow State University of Food Production, Russia
Gulnara B. Yunussova	A.Baitursynov Kostanay State University, Kazakhstan

Содержание

Редакторская статья

Косычева М.А., Хорохорина Г.А. Особенности написания медицинских статей.....	7
--	---

Здоровье

Ященко А.В., Коньков А.В. Взаимное влияние обструктивного апноэ сна и метаболического синдрома.....	14
Резник А.М., Костюк Г.П., Морозова А.Ю., Захарова Н.В. Проблемы предпосылок шизофрении по данным молекулярно-генетических исследований	27
Пурине А., Гелазиене Д., Дудайте А., Зекониене Ю. Опыт стоматологов Литвы в диагностике, лечении и оценке риска заболеваний пародонта	46
Волчек Э. Исследование иммунопатологических процессов, связанных с развитием фиброза печени	53
Юдин В.Е., Климко В.В., Щегольков А.М., Ярошенко В.П., Будко А.А., Косухин Е.С. Особенности клинического состояния и медицинская реабилитация больных ишемической болезнью сердца, перенесших чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику с синдром апноэ-гипопноэ сна, в условиях реабилитационного центра	59

Питание

Бакуменко О.Е., Андреева А.А., Алексеенко Е.А. Исследование влияния обогащающих добавок на показатели качества мясных консервов для детского питания	69
Карпенко Д.В., Шалагинов К.В. Влияние волновых воздействий на активность амилаз микробного происхождения	83
Печеная Л.Т., Коршик Т.С., Цветлюк Л.С., Болдычева А.Г. Перспективы развития рынка детского питания	92

Биотехнологии

Чхан К.В. Трансгликозилирование Ребаудиозида А β -фруктофуранозидазой	103
---	-----

Обзоры

Басаран Б., Айдин Ф. Акриламид: скрытая опасность	113
---	-----

Content

Editorial

Marina A. Kosycheva, Galina A. Khorokhorina Peculiarities of Medical Articles Writing	7
---	---

Health

Alexey V. Yaschenko, Aleksandr V. Konkov Mutual Influence of Obstructive Sleep Apnea and Metabolic Syndrome.....	14
Aleksandr M. Reznik, Georgy P. Kostyuk, Anna Y. Morozova, Natalia V. Zakharova Problems of Genetic Prerequisites of Schizophrenia – Data of Molecular Genetic Researches	27
Alina Puriene , Daiva Gelaziene, Adele Dudaite, Jurate Zekoniene Knowledge of Lithuanian General Dentists of Periodontal Disease Diagnostics, Management and Risk Assessment.....	46
Edvard Volcek Investigation of Immunopathological Processes Associated with the Development of Liver Fibrosis	53
Vladimir E. Yudin, Vasily V. Klimko, Alexander M. Schegolkov, Vladimir P. Yaroshenko, Andrey A. Budko, Evgeny S. Kosuhin The features of the clinical condition and medical rehabilitation of patients with ischemic sergeum disease, who transferred percutaneous transthyminal coronary angioplasty with apnea-hypopnea syndrome, under conditions of a rehabilitation Center	59

Food

Olesya E. Bakumenko, Alesya A. Andreeva, Elena V. Alekseenko Study of the Effect of Enriching Additives on the Quality Indicators of Canned Meat for Baby Food	69
Dmitriy V. Karpenko, Kirill V. Shalaginov The influence of wave effects on the activity of amylases of microbial origin	83
Lyudmila T. Pechenaya, Tatiana S. Korshik, Larisa S. Tsvetlyuk, Alla G. Boldycheva The Current State and Forecast for the Development of Baby Food Production	92

Biotechnology

Kristina Chkhan Transglycosylation of Rebaudioside A by β -fructofuranosidase	103
---	-----

Review

Burhan Başaran, Ferid Aydın Acrylamide: a Hidden Danger.....	113
--	-----

Особенности написания медицинских статей

Косычева Марина Александровна

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»

Адрес: 125080, Москва, Волоколамское шоссе, дом 11

E-mail: kosychevama@mgupr.ru

Хорохорина Галина Анатольевна

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»

Адрес: 125080, Москва, Волоколамское шоссе, дом 11

ГБОУ ВО Московской области «Академия социального управления»

Адрес: 129281, город Москва, Староватутинский пр-д, дом 8

E-mail: galina_rgsu@mail.ru

Рассматриваются основные особенности оформления научных медицинских статей, требования к их структурированию и содержанию. Анализируются вопросы этики представления результатов исследований в области медицины.

Ключевые слова: научная статья, IMRAD, клинический случай, этика медицинских публикаций

Мировое научное сообщество предъявляет строгие требования к изложению результатов научных изысканий. Прежде всего речь идет о четком понимании авторами сути научной статьи: вне наличия новизны представленного исследования научная коммуникация теряет свою актуальность. Воспроизведение аксиоматических положений, представляющих собой компиляцию из работ других авторов, не является основанием для присваивания этой информации статуса научной статьи. Иными словами, появление научной статьи должно сопровождаться обоснованием ее необходимости. Но и статья, обладающая конкретной новизной и призванная заполнить выявленный пробел в существующем знании на тему, должна следовать четким и прозрачным критериям, позволяющим оценить степень добросовестности автора / коллектива авторов. И если указанные требования являются определяющими для всех (без исключения) качественных статей, то статьи на медицинские темы без строгого им следования просто не имеют право на существование.

В ряде случаев, медицинские журналы в России не всегда соответствуют международным издательским стандартам, поэтому большая часть клинического и научного опыта российских исследователей в этой области так и остается изолированной от мирового медицинского научного общества.

Сегодня медицина постепенно теряет свою абстрактность, транслируемые врачами диагнозы должны стать отражением их способности синтезировать всю доступную информацию о пациенте, необходимую для дальнейшей тактики его ведения, в контексте новейших мировых достижений. Грамотный клиницист должен иметь хорошую базу теоретических знаний и практических навыков, а также уметь клинически мыслить, владеть основами доказательной медицины (Петров, 2012). Получение знаний о новейших методах лечения и понимание сути доказательной медицины, способность анализировать публикуемые научные работы и применять на практике эффективное лечение являются залогом выздоровления пациента.

Вопрос о корректном представлении и оформлении любого научного медицинского исследования никогда не теряет своей актуальности: анализируются основные структурные компоненты медицинских статей (Schein, Farndon, Fingerhut, 2001; Хисамов, 2016), вопросы визуализации представленного материала, этичного оформления ссылок в тексте статьи (Ренцо, Стажадзе, Одинцова, 2018), описание клинических случаев (Sun, 2013; Florek, Dellavalle, 2016), этические аспекты проводимых исследований (Schroter, Plowman, Hutchings, Gonzales, 2006), причины отклонения представленных на рецензирование статей (Heinemann, 2016; Flood, 2017).

Как цитировать

Косычева, М. А., & Хорохорина, Г. А. (2019). Особенности написания медицинских статей. Health, Food & Biotechnology, 1(1), 7-13. <https://doi.org/10.36107/hfb.2019.i1.s269>

Следует отметить, что для написания медицинских статей существуют специальные руководства по составлению отчетности для авторов, описывающих клинические случаи (clinical case report) или исследования (clinical trial), с тем, чтобы они были уверены в корректности извлечения и синтеза представленных данных. Эти руководства собраны на платформе EQUATOR Network¹ («Повышение качества и прозрачности исследований в области здравоохранения»). Сеть EQUATOR— это международная инициатива, цель которой - повысить надежность и ценность опубликованной литературы по исследованиям в области здравоохранения, она призвана содействовать прозрачной и точной отчетности и более широкому использованию надежных руководств по отчетности. Эти руководства содержат минимальный список той информации, которая необходима для того, чтобы рукопись была понятна читателям, могла воспроизводиться другими исследователями, использоваться врачами для принятия решений на клиническом уровне и включаться в систематические обзоры. Это первая скоординированная попытка систематически и в глобальном масштабе решать проблемы не всегда адекватной отчетности в медицине. В этой связи важно упомянуть, что каждое клиническое исследование должно быть зарегистрировано до публикации. Эта необходимость вызвана тем, чтобы предотвратить ненужное дублирование исследований, помочь пациентам и общественности узнать о том, какие исследования запланированы или уже проводятся, а также чтобы помочь с этической экспертизой при рассмотрении аналогичных работ и данных.

Для того, чтобы правильно оформить результаты научной работы медика, необходимо придерживаться четкой структуры рукописи. Существует целый ряд жанровых вариантов оформления результатов научных изысканий медика, к которым относят: эмпирическую статью (Original / Empirical research), теоретическую статью (Theoretical research), описание клинического случая (Case study), короткий отчет (Brief report), обзор литературы по теме (Literature review), рецензия на книгу (Book review), статья мнение (Opinion paper).

Эмпирическая статья структурируется по типу IMRAD (Introduction, Methods, Results and Discussion). Текст эмпирической статьи любого исследования обычно подразделяют на секции «Введение», «Методы», «Результаты и Обсуждение» (Introduction, Methods, Results and Discussion), отражающими сам процесс исследования. Часто секции включают подзаголовки, позволяющие еще более четко представлять суть проведенного автором исследования. Кроме того, любая статья должна включать заглавие (Title), аннотацию (Abstract), выводы (Conclusion), список литературы (References), таблицы и иллюстрации.

Название и аннотация должны быть тщательно продуманы и отражать цели научной работы, так как большинству читателей будут принимать решение о необходимости ознакомиться с контентом статьи на основании именно этих компонентов исследования.

Аннотация (Abstract) должна быть максимально четкой, структурированной и отражать содержание статьи. Важно заранее ознакомиться с требованиями изданий о количестве слов (обычно – от 250 до 350) и формате аннотации. Большинство медицинских журналов требуют структурированные аннотации, которые включают в себя цели исследования (purpose, aim, objective), предпосылки и содержание исследования (background, context), методы (methods), полученные результаты (results), и комментарии об их применимости в реальной практике и выводы (conclusion). Аннотация рекомендуется писать на финальном этапе исследования, с тем, чтобы отразить все её требуемые компоненты максимально лаконично и, одновременно, полно.

Введение (Introduction) призвано дать краткий обзор рассматриваемой проблемы, а также зафиксировать пробел в существующем знании на исследуемую проблему. Указанный пробел выявляется на материале литературного обзора, в который включаются, преимущественно, исследования за последние 5 лет, опубликованные в журналах, индексируемых в международных базах данных. Введение подразделяется на тематические подсекции, определяемые логикой изложения материала. В его последнем абзаце формулируются гипотезы и цели научного исследования. Автор во введении должен анализировать источники, а не просто их упоминать. Каждый упоминаемый источник должен быть конкретно процитирован в тексте.

¹ <https://www.equator-network.org/>

Раздел «Методология» (Methodology) должен так же четко следовать заданной структуре, давая читателем лаконичное, но максимально полное представление о сути исследования. Раздел включает (в зависимости от сути исследования) следующие подсекции: Участники (Participants), Материалы (Materials), Оборудование (Equipment), Инструменты (Tools), Методы (Methods), Процедура исследования (Procedure), Анализ данных (Data Analysis), Этика (Ethics).

Описывая участников исследования в подсекции «Участники», необходимо дать количество наблюдаемых участников исследования с указанием их пола, возраста, диагноза, анамнеза, демографических, профессиональных и иных характеристик и т.д. Так же необходимо указать, были ли они ознакомлены с целями и задачами исследования. Чтобы уменьшить вероятность идентификации пациента, нельзя использовать инициалы, дату рождения пациента и другие идентификаторы, например такие, как номер больницы. Наиболее корректным считается получение письменного согласия от пациента перед подготовкой материалов к публикации, особенно если рукопись предполагает наличие фотографий.

Подсекция «Материалы» представляет исчерпывающие сведения обо всех использованных материалах. В данном разделе необходимо дать исчерпывающую информацию обо всех использованных медицинских препаратах и химических веществах, включая международные непатентованные наименования.

Подсекция «Методы» должна включать описание выбранных методов диагностики или лечения, включая дозировку и режим введения препарата. Подсекция «Оборудование» призвана детально описать аппаратуру, на которой проводилось обследование, лечение или операция.

Подсекция «Процедура исследования» в деталях описывает исследование, чтобы в дальнейшем его результаты можно было воспроизвести. Важно упомянуть, помещались ли испытуемые в специально созданные условия или наблюдение за ними велось в естественных условиях. Читатель должен видеть исследование глазами автора, поэтому ему важно понимать какие этапы включало в себя исследование и в какой последовательности на каждом из этапов реализовывались исследовательские активности. Секция «Результаты» в дальнейшем будет представлять полученные результаты, исходя из этапов процедуры исследования.

Подсекция «Анализ данных» описывает какими статистическими методами верифицировались полученные результаты, а также какой пакет программного обеспечения был использован.

В подсекции «Этика» должно быть представлено подтверждение, что данное исследование было одобрено независимым местным, региональным или национальным контрольным органом (например, комитетом по этике или экспертным советом организации). В том случае, если возникают сомнения, что исследование проводилось в соответствии с Хельсинской декларацией², автор должен привести доводы в защиту применения данных методов и подтвердить, что местные, региональные и национальные контрольные органы одобрили их использование. Необходимо подчеркнуть, что участники выразили добровольное согласие на участие в эксперименте и исключить упоминание их персональных данных, за исключением тех, на которые есть письменное согласие.

Если же в исследовании принимали участие животные, важно указать, что их права также были соблюдены. Для этого можно воспользоваться руководством от Международной ассоциации редакторов ветеринарных журналов³.

² Хельсинская декларация принята 18-й ассамблеей Всемирной ассоциации врачей в Хельсинки, Финляндия, в июне 1964 года. Представляет собой свод этических принципов проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, в том числе исследований биологических материалов или данных, допускающих идентификацию лица, от которого они были получены. Этика медицинских исследований базируется на Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации о том, что исследования на людях-участниках должны быть четко сформулированы в экспериментальные протоколы и представлены независимым комиссиям по этике (комитетам по этике и институциональным контрольным комиссиям) для утверждения. Кроме того, каждый потенциальный участник должен быть проинформирован о целях, методах, источниках финансирования, возможных конфликтах интересов, институциональной принадлежности исследователя, ожидаемой выгоде и потенциальных рисках исследования и последствиях, и должен дать согласие на свое участие.

³ Руководство Международной ассоциации редакторов ветеринарных журналов. URL <http://www.veteditors.org/consensus-author-guidelines-on-animal-ethics-and-welfare-for-editors>

Поскольку авторы исследования несут этические обязательства в отношении проводимого ими исследования и представления его результатов, они обязаны обеспечить открытый доступ к результатам проведенных ими исследований с участием человека в качестве субъекта, кроме того, они несут ответственность за полноту и достоверность отчетов об исследованиях. Отсюда, при направлении манускрипта в редакцию журнала они должны предоставить ссылку на депозитарий, в котором хранятся полученные в результате исследования результаты и отчеты. Все стороны должны неукоснительно придерживаться общепринятых этических принципов при подготовке отчетов об исследованиях. Как положительные, так и отрицательные, а также не позволяющие сделать окончательные выводы результаты исследований должны публиковаться или иным образом становиться публично доступными.

Авторы должны использовать нейтральный, точный и уважительный язык для описания участников исследования и избегать использования терминологии, которая может стигматизировать участников.

Раздел «Результаты» призван представить зафиксированные результаты в логической последовательности, следующей процедуре исследования и суммировать наиболее значимые наблюдения. Данные, представленные в тексте, не должны дублироваться с данными в таблицах и графиках. Весь дополнительный материал необходимо вынести в приложения, а каждое из приложений упомянуть в тексте. Описываемые результаты должны четко соответствовать заявленным целям исследования и сформулированной гипотезе.

Раздел «Обсуждение» — это наиболее трудоемкая и творческая часть статьи, призванная представить рефлексию авторов по поводу полученных результатов и сравнить полученные в исследовании результаты с исследованиями авторов из различных стран, работы которых комментировались во введении. Здесь же авторы должны прокомментировать все недостатки и ограничения собственного исследования, повлиявшие на зафиксированные в исследовании результаты. Лучший способ начать обсуждение – привести резюме основных полученных данных и соотнести их с имеющимися, при этом важно отметить, соотносятся ли они с гипотезой и задачами, поставленными во введении. Цитируя как источники, подтверждающие вашу точку зрения, так и ее опровергающие, необходимо соблюдать научную объективность и не фальсифицировать данные.

Значимость исследования и оценка результатов для клинической практики и науки приводятся в разделе «Заключение». Кроме того, данный раздел должен подчеркнуть важность поставленных целей и задач, дать лаконичный комментарий по полученным выводам, описать применимость результатов исследования, а также (опционально) предложить дальнейшую программу исследований.

Список литературы (References) должен точно совпадать с процитированными рукописями, все ссылки должны быть релевантными и актуальными, и корректно оформленными. Следует избегать цитирования журналов-хищников и мусорных журналов. В список литературы включают только процитированные в тексте источники. Цитаты должны быть обоснованными, а не искусственно притянутыми. Кроме того, важно отслеживать по базе MEDLINE, не была ли процитированная статья ретрагирована. В случае включения ссылки на подобный источник, при поиске в PubMed он будет отмечен как “Retracted publication [pt]”.

Прикладные исследования направлены на решение практической проблемы. Теоретические статьи нацелены на аккумуляцию знания о феномене или идее, его теоретическое переосмысление. Выводы теоретических статей могут не иметь немедленного применения в реальном мире. Теоретические исследования носят объяснительный характер и ведут к продвижению “знания ради знания”. Теоретические научные статьи включают результаты исследований, выполненных с помощью таких методов познания, как абстрагирование, синтез, анализ, индукция, дедукция, формализация, идеализация, моделирование. Теоретические статьи пишутся на основе обзора литературы по теме исследования.

Структурно теоретическая статья подразделяется на: Введение (актуальность, вычленение пробела в существующем знании на основании литобзора, постановка целей и задач исследования), Основную часть (теоретический анализ проблематики, разбитый на логические подтемы, относящиеся к содержанию теоретических построений автора, количество таких подзаголовков связано с авторской логикой, ни

с каким иным алгоритмом не связано, Выводы. Следует упомянуть, что в теоретической статье может присутствовать эмпирическая часть, если это необходимо для подтверждения предлагаемых в статье теоретических положений (Раицкая, 2018).

Вместе с тем, существуют и другие типологии статей, оформление и структурирование которых отличается от оформления эмпирической и теоретической статей.

Так, описание клинического случая (case report or study) несколько отличается от традиционной структуры приведенной выше эмпирической научной статьи, и включает аннотацию (Abstract), введения (Introduction) с обзором литературы и выделение заполняемого пробела в знании, описания самого случая (Case report / description) и обсуждения (Discussion), включающее в себе и выводы. Вместе с тем следует помнить, что каждый журнал представляет свои требования к представлению результатов клинического случая.

Ключевая часть описания клинического случая заключается как раз в case description / report. Клинический случай следует представить в хронологическом порядке, описывая все детали достаточно подробно, чтобы читатель мог сделать собственные выводы о достоверности описанного случая. Здесь следует упомянуть текущее состояние здоровья пациента и описать историю его болезни, привести результаты физического осмотра, результаты проведенных исследований, включая визуализацию и лабораторные результаты, дифференциальную диагностику, последующее наблюдение и окончательный диагноз. Все указанные пункты должны быть представлены в виде тематических подсекций case description / report.

Описание клинического случая — это функциональный формат написания статей по медицине для начинающих клиницистов, так как это наиболее простой способ подачи информации. Цель указанного жанра – помочь реципиенту идентифицировать и решить похожую проблему, если она встретится в его практике. Поводом для написания подобной рукописи могут стать необычное течение заболевания, побочные эффекты, возникающие при выборе лечения, описание протекания редких болезней.

Во всех типах научных статей есть пункт о наличии / отсутствии конфликта интересов. Здесь так же должны быть указаны источники финансирования и принадлежность авторов к каким-либо организациям и имеющиеся конфликты интересов.

В качестве перспективных форм научного исследования рассматриваются обзорные статьи и статьи-мнения. Чаще всего такие статьи пишут по запросу редакции, но, поданные по собственной инициативе, эти статьи также могут быть приняты журналом.

В статьях-мнениях (Opinion articles) изложена точка зрения автора на сильные и слабые стороны гипотезы или научной теории. Статьи-мнения, как правило, основаны на конструктивной критике и должны быть подкреплены доказательствами. Однако статьи-мнения не содержат неопубликованных или оригинальных данных. Эти статьи продвигают научный дискурс, который бросает вызов текущему состоянию знаний в определенной области. Структура статьи-мнения может быть следующей: аннотация (до 150 слов), введение (постановка вопроса), презентация инновационных и оригинальных гипотез и обсуждение опубликованных данных; анализ влияния предложенных гипотез и целевой аудитории. Статьи-мнения должны быть написаны логично, профессионально и убедительно. Структура может немного отличаться, но в каждом параграфе должен быть отдельный элемент.

Обзорные статьи (Reviews) содержат исчерпывающее резюме исследований по определенной теме, а также обзор состояния области и направление ее развития. Они часто пишутся лидерами в определенной дисциплине по просьбе редакторов журнала. Обзоры востребованы и широко читаются (например, исследователями, которые ищут полное представление о какой-либо области исследования), а также высоко цитируются. Обзоры обычно цитируют около 100 первичных научных статей. Чаще всего данный вид публикации представляет собой систематический обзор. Его структура – это: Введение (представляет проблему и некоторые вопросы, рассматриваемые в обзорной статье), Методы (описывает исследование и процесс анализа, определяет количество проанализированных или отобранных исследований), Результаты (описывает качество и результаты выбранных исследований) и Обсуждение (обобщает результаты, ограничения и результаты процедуры исследования).

Литература

- Петров, В. И. (2012). Клиническое мышление и доказательная медицина. *Медицинское образование и профессиональное развитие*, 1(7), 15-32.
- Раицкая, Л. К. (2018). Теоретическая и исследовательская статьи в социально-гуманитарных дисциплинах: как преодолеть трудности восприятия западной методологии в России // *Научный редактор и издатель*, 3(1-2), 18-25. <http://doi.org/10.24069/2542-0267-2018-1-2-13-25>
- Ренцо, Ж., Стажадзе, Л. Л., & Одинцова, В. В. (2018). Основные правила написания статьи в международный журнал. *Эндоскопическая хирургия*, 24(3), 3-12. <https://doi.org/10.17116/endoskop20182433>
- Flood, L. (2017). How not to write a medical paper. A practical guide. M. *The Journal of Laryngology & Otology*, 131(1), 92-92. <https://doi.org/10.1017/S0022215116009282>
- Florek, A. G., & Dellavalle, R. P. (2016). Case reports in medical education: a platform for training medical students, residents, and fellows in scientific writing and critical thinking. *Journal of Medical Case Reports* 10, 86. <https://doi.org/10.1186/s13256-016-0851-5>
- International Committee of Medical Journal Editors. (n.d.). *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals*. <http://www.icmje.org/>
- Khisamov, A. A. (2016). How to write medical article? Structure of medical article. *Malignant Tumours*, 1, 44-47. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2016-1-44-47>
- Lyttle D. (2002). *A Surgeon's Guide to Writing and Publishing*. *Canadian Journal of Surgery*, 45(1), 72.
- Schroter, S., Plowman, R., Hutchings, A., & Gonzalez, A. (2006). Reporting ethics committee approval and patient consent by study design in five general medical journals. *Journal of Medical Ethics*, 32, 718-723. <https://doi.org/10.1136/jme.2005.015115>
- Sun, Z. (2013). Tips for writing a case report for the novice author. *Journal of Medical Radiation Sciences*, 60(3)? 108-113. <https://doi.org/10.1002/jmrs.18>
- World Association of Medical Editors. (n.d.). *Recommendations on Publication Ethics Policies for Medical journals*. <http://wame.org/>
- World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects (2000). *Journal of the American Medical Association*, 284(23), 3043-3045. <https://doi.org/10.1001/jama.284.23.3043>

Peculiarities of Medical Articles Writing

Marina A. Kosycheva

Moscow State University of Food Production
11 Volokolamskoe highway, Moscow, 125080, Russian Federation
E-mail: kosychevama@mgupp.ru

Galina A. Khorokhorina

Moscow State University of Food Production
11 Volokolamskoe highway, Moscow, 125080, Russian Federation
Academy of Public Administration
8 Starovatutinskiy proezd, Moscow, 129281, Russian Federation
E-mail: galina_rgsu@mail.ru

The main features of the scientific medical articles design, the requirements for their structuring and content are considered. The questions of ethics of research results presentation in the field of medicine are analyzed.

Keywords: scientific article, IMRAD, clinical trial, ethics of medical publications

References

- Petrov, V. I. (2012). Clinical thinking and evidence-based medicine. *Meditinskoye obrazovanie i professional'noye razvitie* [Medical Education and Professional Development], 1(7), 15-32.
- Raitskaya L. K. (2018). Theoretical and research articles in social sciences and humanities: overcoming hurdles to perception of western methodology in Russia. *Nauchnyi Redaktor i Izdatel'* [Science Editor and Publisher], 3(1-2), 18-25. <http://doi.org/10.24069/2542-0267-2018-1-2-13-25>
- Renzo, G., Stazhadze, L. L., & Odintsova, V. V. (2018). The principles of writing scientific paper to the international journal. *Endoskopicheskaya khirurgiya* [Endoscopic surgery], 24(3), 3-12. <https://doi.org/10.17116/endoskop20182433>
- Flood, L. (2017). How not to write a medical paper. A practical guide. *M. The Journal of Laryngology & Otology*, 131(1), 92-92. <https://doi.org/10.1017/S0022215116009282>
- Florek, A. G., & Dellavalle, R. P. (2016). Case reports in medical education: a platform for training medical students, residents, and fellows in scientific writing and critical thinking. *Journal of Medical Case Reports* 10, 86. <https://doi.org/10.1186/s13256-016-0851-5>
- International Committee of Medical Journal Editors. (n.d.). *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals*. <http://www.icmje.org/>
- Khisamov, A. A. (2016). How to write medical article? Structure of medical article. *Malignant Tumours*, 1, 44-47. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2016-1-44-47>
- Lyttle D. (2002). *A Surgeon's Guide to Writing and Publishing*. *Canadian Journal of Surgery*, 45(1), 72.
- Schroter, S., Plowman, R., Hutchings, A., Gonzalez, A. (2006). Reporting ethics committee approval and patient consent by study design in five general medical journals. *Journal of Medical Ethics*, 32, 718-723. <https://doi.org/10.1136/jme.2005.015115>
- Sun, Z. (2013). Tips for writing a case report for the novice author. *Journal of Medical Radiation Sciences*, 60(3)? 108-113. <https://doi.org/10.1002/jmrs.18>
- World Association of Medical Editors. (n.d.). *Recommendations on Publication Ethics Policies for Medical journals*. <http://wame.org/>
- World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects (2000). *Journal of the American Medical Association*, 284(23), 3043-3045. <https://doi.org/10.1001/jama.284.23.3043>

Взаимное влияние обструктивного апноэ сна и метаболического синдрома

Ященко Алексей Васильевич

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»

Адрес: 125080, Москва, Волоколамское шоссе, дом 11

МСЧ МВД России по Московской области

Адрес: 127299, Москва, ул. Новая Ипатовка, дом 3

E-mail: yashchenkoalvas@list.ru

Коньков Александр Викторович

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»

Адрес: 125080, Москва, Волоколамское шоссе, дом 11

E-mail: mir7-med@yandex.ru

Целью исследования явился поиск причинно-следственных связей между развитием синдрома обструктивного апноэ сна и возникновением метаболических изменений, влияющих на прогрессирование заболевания.

Нами отобраны и проанализированы отечественные и зарубежные статьи, посвященные синдрому обструктивного апноэ сна и осложнениям этого заболевания, особое внимание уделялось данным о метаболических изменениях. Были установлены и подвергнуты логическому анализу причинно-следственные связи прогрессирования синдрома обструктивного апноэ сна и метаболического синдрома, что позволило сделать вывод о взаимосвязи этих заболеваний.

Возникающие при синдроме обструктивного апноэ сна интермиттирующая гипоксия и фрагментация сна приводят к снижению чувствительности к инсулину, повышению активности симпатической нервной системы и системному воспалению, являясь важными факторами прогрессирования метаболического синдрома. В свою очередь метаболический синдром является независимым фактором риска развития обструктивного апноэ сна, например, некорректируемая гликемия, десенсибилизирует каротидные тельца и глоточную мускулатуру, способствуя возникновению нарушений дыхания во сне, что позволяет говорить о возникновении «порочного круга» в патогенезе обоих заболеваний. Таким образом, можно говорить о двустороннем влиянии синдрома обструктивного апноэ сна и метаболического синдрома.

СИПАП-терапия (метод лечения путем создания постоянного положительного давления в дыхательных путях во время ночного сна) при синдроме обструктивного апноэ сна оказывает положительное влияние на степень инсулинорезистентности и уровень адипокинов. Данное обстоятельство обуславливает необходимость своевременной инициации терапии у пациентов с метаболическим синдромом, имеющим нарушения дыхания во сне. Лечащему врачу, столкнувшемуся с проблемой нарушений дыхания во сне, необходимо понимать истинную природу данного заболевания в конкретной ситуации для формирования правильных и четких рекомендаций пациенту, своевременно диагностировать осложнения синдрома обструктивного апноэ сна и направлять к соответствующим специалистам.

Нарушения сна являются эпидемией нового тысячелетия. Синдром обструктивного апноэ сна, как одно из таких нарушений, наиболее распространен. Осложнения синдрома обструктивного апноэ сна ни менее опасны, чем основные клинические проявления, что обуславливает необходимость комплексного подхода к пациенту с синдромом обструктивного апноэ сна и метаболическим синдромом. Обоснование взаимосвязи синдрома обструктивного апноэ сна и метаболического синдрома позволит практикующему врачу более четко ориентироваться в многообразии клинических проявлений синдрома обструктивного апноэ сна и подборе эффективного лечения.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ сна, храп, нарушения сна, метаболический синдром, адипокины, «порочный круг», ожирение, артериальная гипертензия

Как цитировать

Ященко, А. В., & Коньков, А. В. (2019). Взаимное влияние обструктивного апноэ сна и метаболического синдрома. *Health, Food & Biotechnology*, 1(1), 14-26. <https://doi.org/10.36107/hfb.2019.i1.s144>

Введение

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) является широко распространенной патологией, встречаясь среди взрослого населения с частотой до 5% у женщин и 7% у мужчин (Punjabi, 2008), а по другим данным до 13% у мужчин (Peppard et al., 2013). А у лиц старше 60 лет этот показатель значительно возрастает и составляет около 30% у мужчин и около 20% у женщин (Lindberg, 2010). Однако в настоящее время эти показатели медицинским сообществом пересматриваются в связи с продолжением популяционных исследований. В последние два десятилетия изучение этой проблемы стало более интенсивным, однако СОАС, а также его осложнения до сих пор не достаточно понятны широкому кругу отечественных специалистов в связи недостаточным вниманием к этой проблеме на этапе обучения в медицинских высших учебных заведениях в предшествующие десятилетия и инертностью мышления некоторых практикующих врачей.

Клиническая картина заболевания многообразна. Врачи практически всех специальностей на амбулаторном приеме или в стационаре периодически сталкиваются с пациентами, имеющими нарушения дыхания во сне. Такие пациенты часто без существенного результата (ввиду клинического многообразия симптомов болезни) пытаются получить помощь у терапевтов, неврологов (по поводу бессонницы, тревожного или депрессивного синдрома), пульмонологов (бронхиальная астма), кардиологов (артериальная гипертензия), урологов (хронический простатит, аденома предстательной железы) и других специалистов¹.

Ярким примером одного из таких расстройств является синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), характеризующийся наличием храпа и прекращением воздушного потока. Согласно результатам разных популяционных исследований от 14 до 84% взрослого населения постоянно храпит во сне (Amara & Maddox, 2017). Храп существенно увеличивает риск развития артериальной гипертонии, нарушений ритма сердца, инфаркта миокарда, инсульта и внезапной смерти во сне².

Помимо чисто медицинских проблем, СОАС приводит к значительным отрицательным

социально-экономическим последствиям в виде снижения производительности труда, увеличения производственного травматизма и аварий на дорогах из-за патологической дневной сонливости, характерной для заболевания. По данным экспертов, проводивших всесторонний анализ экономического влияния синдрома обструктивного апноэ сна в 2015 году в США, расходы взрослых американцев из-за недиагностированного заболевания составили 149,6 млрд долларов (что сопоставимо с доходами консолидированных бюджетов субъектов Российской Федерации за год), в том числе: 86,9 млрд из-за снижения производительности труда и невыходов на работу; 30 млрд в связи с затратными сопутствующими заболеваниями, такими как гипертензия, заболевания сердца, диабет и депрессия; 26,2 млрд в связи с дорожно-транспортными происшествиями; 6,5 млрд в связи с несчастными случаями на рабочем месте (Watson, 2016).

Однако при всей очевидной значимости проблемы и клиническом многообразии проявлений патофизиологический механизм реализации нарушения дыхания во сне в настоящее время не достаточно изучен (Erkert, White, Jordan et al., 2013). Известно, что метаболические нарушения, возникающие при СОАС, обуславливают развитие осложнений заболевания (Narkiewicz & Somers, 2003), в том числе сахарного диабета (Song, He, Radhika et al., 2019) и целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний³, риск развития которых также связан и с метаболическим синдромом (МС). Поэтому изучение взаимосвязи СОАС и МС весьма важно для понимания причин этих заболеваний и выбора методов лечения. В зарубежной литературе выявлению взаимосвязи СОАС и МС в последнее время посвящается все больше исследований (Vgontzas, Bixler, Chrousos, 2005; Trombetta, Somers, Maki-Nunes, 2010; Cepeda, Toschi-Dias, Maki-Nunes, 2015; Cepeda, Virmondes, Rodrigues, 2019; Song, Narla et al., 2019), в то время как в отечественных изданиях встречаются лишь единичные работы (Маркин, Мартыненко, Костюченко, 2014). И то, только указывается на СОАС как на фактор риска сердечно-сосудистых обменных заболеваний. Целью нашего исследования явилось восполнение информационного дефицита о взаимном влиянии СОАС и МС.

Целью нашего исследования явился поиск

¹ Бузунов, Р.В., Легейда, И.В., Царева, Е.В. (2013). Храп и синдром обструктивного апноэ сна у взрослых и детей. Практическое руководство для врачей. Москва.

² Бузунов, Р.В., Черкасова, С.А. (2016). Курс на тишину. Как лечить храп и синдром обструктивного апноэ сна. Москва.

³ Бузунов, Р.В., Легейда И.В., Царева Е.В. (2013). Храп и синдром обструктивного апноэ сна у взрослых и детей. Практическое руководство для врачей. Москва.

причинно-следственных связей между развитием синдрома обструктивного апноэ сна и возникновением метаболических изменений, влияющих на прогрессирование заболевания. Обоснование взаимосвязи СОАС и МС позволит практикующему врачу более четко ориентироваться в многообразии клинических проявлений СОАС и подборе эффективного лечения.

Материалы и методы исследования

Процедура исследования

Нами были отобраны и проанализированы отечественные и зарубежные статьи, посвященные синдрому обструктивного апноэ сна и осложнениям этого заболевания. Особое внимание уделялось данным о метаболических изменениях у пациентов с СОАС. Отбор литературных источников реализовывался по ключевым словам: синдром обструктивного апноэ сна и метаболический синдром, осложнения синдрома обструктивного апноэ сна, метаболические изменения при СОАС, метаболический синдром и нарушения дыхания во сне. Поиск осуществлялся в базах PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, Google Scholar, а также базе Российской Государственной Библиотеки. Отсев некачественных статей проходил по следующим критериям: доступность издания, наличие рекламы, показатель цитируемости, показатель строгости отбора, рецензирование издания, количество авторов, название работы, структурированность статьи. В связи с небольшой историей проблемы и невысокой активностью в ее решении в предыдущие десятилетия, рассматривались статьи без ограничения сроков издания. Анализ публикаций заключался в поиске, установлении и логическом анализе причинно-следственных связей прогрессирования СОАС и метаболического синдрома. На следующем этапе данные были обобщены, что позволило сделать вывод о взаимосвязи СОАС и МС.

Материалы исследования

Материалом исследования явились публикации, посвященные синдрому обструктивного апноэ сна в отечественной и англоязычной медицинской литературе. Отбор проводился с учетом наличия данных об осложнениях заболевания. Распределение публикаций осуществлялось на три группы: первая – данные о метаболических нарушениях при СОАС, вторая – данные о прогрессировании СОАС у больных с МС, третья – данные об иных осложнениях

СОАС.

Методы исследования

Мы использовали метод анализа исследований в форме аннотирования, выборки и рецензирования отобранных статей. Материал обобщался по виду метаболических и иных нарушений. Обоснование гипотезы о взаимосвязи СОАС и МС проводилось путем логического анализа и формально-логических доказательств. Фактов, опровергающих нашу гипотезу в изученной литературе мы не встретили.

Результаты исследования и их обсуждение

Синдром обструктивного апноэ сна проявляется множеством симптомов (пробуждения с ощущением удушья и сердцебиения, беспокойный и неосвежающий сон, утром беспокоят разбитость и головная боль, в течение дня отмечаются сонливость, раздражительность, сниженный фон настроения). Заболевание характеризуется наличием храпа, периодическим спадением верхних дыхательных путей на уровне глотки и прекращением легочной вентиляции при сохраняющихся дыхательных усилиях, снижением уровня кислорода крови, грубой фрагментацией сна и избыточной дневной сонливостью (Guilleminaut, Dement, 1978). В настоящее время СОАС определяется как состояние с рецидивирующими респираторными явлениями во время сна, обусловленными сопротивлением верхних дыхательных путей при продолжающихся дыхательных усилиях (Erkert, White, Jordan et al., 2013).

Из-за частых ошибок в диагностике, обусловленных сложностью понимания патогенеза заболевания многими врачами, симптомы СОАС интерпретируются как проявления церебрального атеросклероза, деменции и ряда других заболеваний. Кроме того, наличие СОАС значительно утяжеляет течение ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких. Важной проблемой является ошибочное назначение у больных с нарушением сна седативных препаратов с миорелаксирующим эффектом, которые противопоказаны при СОАС и могут провоцировать гипертонические кризы, инсульты и внезапную смерть во сне, что описывается исследователями из отделения медицины сна «Клинического санатория «Барвиха»⁴. Известно, что риск

⁴ Бузунов, Р. В., Черкасова, С. А. (2016). Курс на тишину. Как лечить храп и синдром обструктивного апноэ сна. Москва. С. 87.

летального исхода при некорригированном СОАС возрастает в 3 раза (Marin, Carrizo, Vicente at al., 2005).

Не уменьшая роли других этиологических факторов (адено-тонзиллярная гипертрофия, зубочелюстные аномалии, гипотиреоз, акромегалия и нервно-мышечные дистрофические процессы), необходимо отметить, что ожирение является наиболее частой причиной СОАС (рис.1). Так вероятность наличия СОАС у пациентов с индексом массы тела, превышающей 29 кг/м² (ожирение I степени и выше), в 8-12 раз выше, чем у пациентов без ожирения (Deegan, McNicholas, 1996). Сочетание абдоминального ожирения с нарушениями углеводного, липидного обменов и артериальной гипертензией (АГ) выделяют как самостоятельный синдром. В литературе он известен под названием «метаболический синдром» (МС) Распространенность МС сегодня приобретает характер эпидемии - им страдает 25-30% взрослого населения, а численность людей, страдающих ожирением, прогрессивно увеличива-

ется каждые 10 лет на 10%⁵.

Отложения жира отображаются белым цветом. Магнитно-резонансная томография. На рис 1Б на сагиттальном срезе отмечается значительное сужение просвета глотки на уровне мягкого неба, корня языка и надгортанника (отмечено стрелками); на поперечном срезе видны значительные отложения висцерального жира рядом с латеральными стенками глотки (отмечено стрелками).

МС имеет большое значение в ускорении развития сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, а также повышает риск коронарных осложнений и смертности (Peres, Allen, Fox, 2019). У лиц с ожирением вероятность возникновения артериальной гипертензии на 50% выше, чем у лиц с нормальной массой тела. Ожирение I степени увеличивает риск развития сахарного диабета второго (СД 2) типа в 3 раза, II степени - в 5 раз и III степени - в 10 раз (Кукес, Стародубцев, 2012).

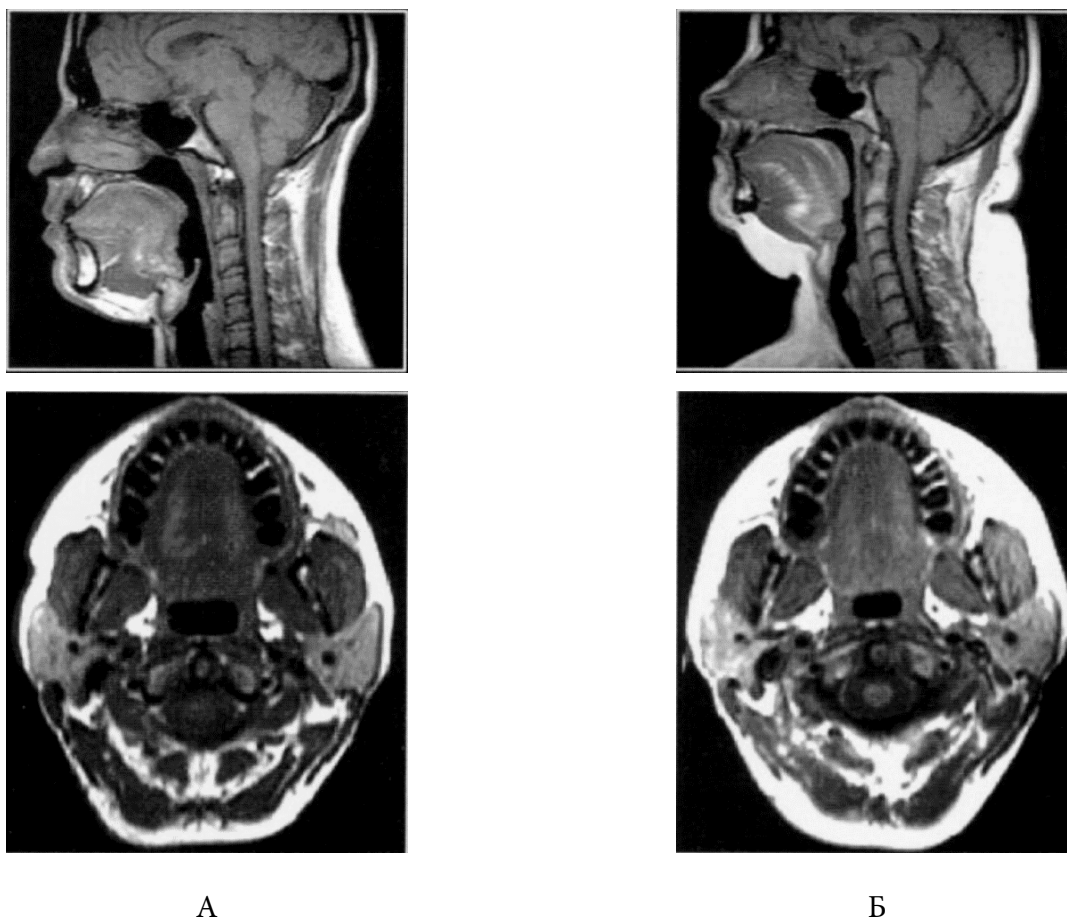


Рисунок 1. Сагиттальный и поперечный срез головы в норме (А) и у пациента с ожирением и тяжелой формой СОАС (Б)

⁵ Кукес, В. Г., Стародубцев, А. К. (2012). Клиническая фармакология и фармакотерапия: учебник (3-е изд., перераб. и доп.). Москва: ГЭОТАР-Медиа.

Большое значение в прогрессировании МС имеет синдром обструктивного апноэ сна. Известно, что у пациентов с метаболическим синдромом распространенность СОАС составляет около 50% (См. таблица №1) (Young, Palta, Dempsey et al., 1993).

Таблица №1

Коморбидные состояния и распространенность СОАС, %

№ п/п	Состояние	Распространенность, %
1	Артериальная гипертензия	30
2	Рефрактерная к лечению артериальная гипертензия	83
3	Застойная сердечная недостаточность	76
4	Ночные нарушения ритма	58
5	Постоянная фибрилляция предсердий	49
6	Ишемическая болезнь сердца	38
7	Легочная гипертензия	77
8	Морбидное ожирение, ИМТ более 35, мужчины	90
9	Морбидное ожирение, ИМТ более 35, женщины	50
10	Метаболический синдром	50
11	Пиквикский синдром	90
12	Сахарный диабет 2-го типа	15
13	Гипотиреоз	25

Исследование связи этих двух заболеваний в последние пятнадцать лет реализуется очень активно: Vgontzas, Bixler, Chrousos, 2005; Trombetta, Somers, Maki-Nunes, 2010; Cepeda, Toschi-Dias, Maki-Nunes, 2015; Cepeda, Virmondes, Rodrigues, 2019.

Основным компонентом МС является ожирение (Dealberto, 1994; Grunstein, Wilcox, Yang, Gould, Hedner, 1993). Нарастание тяжести СОАС обуславливает прогрессирование висцерального ожирения и МС посредством нарушения продукции гормонов в ночное время, таких как кортизол и инсулин (Vgontzas, Papanicolaou, Bixler et al., 2000). При тяжелой степени заболевания также отмечается нарушение продукции соматотропного гормона и тестостерона, пики секреции которых отмечаются в глубоких стадиях сна (Gronfier, Luthringer, Follenius, 1996).

Распространенность СОАС у пациентов с сахарным диабетом второго типа достигает 36% (Elmasry,

Lindberg, Berne et al., 2001). Доказано отрицательное влияние СОАС на функцию бета-клеток и чувствительность к инсулину (Punjabi & Beamer, 2009). С учетом этого Международная Федерация диабета опубликовала клинические рекомендации, в которых настоятельно рекомендовала медицинским профессионалам, работающим с сахарным диабетом второго типа или СОАС, обеспечить клиническую практику, при которой, в случае наличия у пациента одного из заболеваний, обсуждалась бы возможность наличия другого заболевания (Shaw et al., 2008).

Влияние СОАС и МС двустороннее (Gaines, Vgontzas, Fernandez-Mendoza, 2018; Li, Gao, Li, 2019). Возникающие при СОАС интермиттирующая гипоксия (Hirotsu, Haba-Rubio, Togeiro, 2018) и фрагментация сна приводят к снижению чувствительности к инсулину, повышению активности симпатической нервной системы и системному воспалению (Зимин, Бузунов, 1997). А неконтролируемая гликемия, в свою очередь десенсибилизирует каротидные тельца и глоточную мускулатуру, способствуя возникновению нарушений дыхания во сне (Song, He, Narla, et al., 2019). Таким образом, можно говорить о формировании «порочных кругов» взаимного прогрессирования СОАС и МС, а также СОАС и СД 2 типа.

Белая жировая ткань, играющая важную роль в патогенезе метаболического синдрома, считается самостоятельным эндокринным органом, секретирующим более 100 молекул, которые влияют на развитие системного воспаления, оксидативного стресса, метаболической дисрегуляции и эндотелиальной дисфункции. Эти процессы секреции в белой жировой ткани известны как адипокинез. Регуляция секреции адипокинов нарушена при ожирении. Один из них – лептин – стимулирует продукцию воспалительных цитокинов, регулирует секрецию молекул эндотелиальной адгезии и стимулирует оксидативный стресс в эндотелии. Повышение уровня ФНО-α не только включается в атерогенез, но и участвует в развитии сахарного диабета (Hotsmisligil, Shargill, Spiegelman, 1993). IL-6, секретируемый висцеральным белым жиром, стимулирует гиперлипидемию и инсулинорезистентность (Eder, Baffy, Falus et al., 2009). При ожирении подавляется секреция адипонектина, который является стабилизатором инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции и системного воспаления. Аномальный профиль адипокинов ассоциируется с СОАС. Оксидативный стресс изменяет симпатическую активность, подавляет функцию и

⁶ Smith, W.M. (2009). Obstructive sleep apnea, home sleep monitoring on line. Retrieved from <http://emedicine.medscape.com/article/1518830-overview>.

тормозит репарацию эндотелия и ускоряет развитие атеросклероза (Зимин, Бузунов, 1997; Маркин, Мартыненко, Костюченко, 2014).

При своевременной диагностике СОАС возможно его эффективное лечение методом создания постоянного положительного давления в дыхательных путях во время ночного сна (СИПАП-терапия), что особенно важно у пациентов с метаболическим синдромом (Trombetta, Somers, 2010). Механизм действия СИПАП-терапии достаточно прост. Если в дыхательных путях создать избыточное положительное давление во время сна, то это будет препятствовать их спаданию и устранит основной механизм развития обструктивного апноэ, заключающийся в циклическом перекрытии дыхательных путей на уровне глотки. При этом СИПАП-терапия нормализует уровни лептина и адипонектина (Carniero, Togeiro, Ribeiro-Filho et al., 2009).

Воздействие гипоксии на висцеральный жир при СОАС ведет к метаболической дисфункции (Ip, Lam, Ng et al., 2002). Экспериментальные исследования показали влияние интермиттирующей гипоксии на чувствительность тканей к инсулину, уровень лептина, липидный профиль и атерогенез (Savransky, Nanayakkara, Li et al., 2007). Исследование Sleep Heart Health Study показало, что инсулинорезистентность ассоциируется с СОАС (Punjabi, Shahar, Redline et al., 2004). Чувствительность к инсулину имеет обратную зависимость от степени ночной гипоксемии. Расстройства дыхания во сне являются независимой детерминантой инсулинорезистентности. У лиц с индексом массы тела ≥ 35 и СОАС риск повышения толерантности к глюкозе увеличивается в 2 раза (Ip, Lam, Ng et al., 2002). При этом СИПАП-терапия в течение 3 месяцев у больных СОАС положительно влияет на степень инсулинорезистентности (Barcelo, Barbe, de la Pena et al., 2008).

Другой важный фактор - фрагментация сна - нарушает циркадный ритм, изменяя нормальный цикл сон-бодрствование, также вызывает метаболические нарушения (Leproult, Holmback, Van Cauter, 2014; Scheer, Hilton, Mantzoros, Shea, 2009). Нарушение циркадного ритма в результате изменения поведенческих циклов (сон/бодрствование, голод/прием пищи и графиков активности) влияет на метаболизм глюкозы и липидов, что может приводить к развитию ожирения, артериальной гипертензии, гиперлипидемии и гипергликемии (Nakao, Kohsaka, Otsuka et al., 2018; Vieira, Burris,

Quesada, 2014).

Частые пробуждения также влияют на секрецию мелатонина. У пациентов с СОАС отмечается снижение уровня этого гормона эпифиза (Reutrakul, Siwasaranond, Nimitphong et al., 2017). Изоформы рецепторов мелатонина обнаруживаются в бета-клетках и альфа-клетках поджелудочной железы, что подтверждает модулирующее действие мелатонина на секрецию инсулина (Peschke, Muhlbaue, 2010). Тяжесть СОАС достоверно коррелирует с более низким ночным уровнем мелатонина, а низкий уровень мелатонина связан с плохим гликемическим контролем (Peschke, Frese, Chankiewicz et al., 2006). Тот факт, что снижение ночного уровня мелатонина было обнаружено у больных с СД 2 типа по сравнению с контрольной группой свидетельствует о том, что низкая концентрация мелатонина может сопровождаться увеличением риска возникновения СД 2 типа (McMullan, Schernhammer, Rimm et al., 2013).

Кроме того, пробуждение повышает симпатическую активность (Horner, Brooks, Kozar et al., (1985)1995). У пациентов с СОАС отмечается гиперактивность симпатической нервной системы с более высокими уровнями адреналина / норадреналина и катехоламинов в моче после пробуждения (Loredo, Ziegler, Ancoli-Israel et al., 1999). Катехоламины увеличивают печеночную продукцию глюкозы и уменьшают чувствительность к инсулину и инсулин-опосредованное поглощение глюкозы (Nonogaki, 2000; Avogaro, Toffolo, Valerio, Cobelli, 1996; Raz, Katz, Spencer, 1991). Кроме того, повышенная симпатическая активность оказывает липолитическое действие, негативно влияя на уровень незатерифицированных жирных кислот, что может ухудшать чувствительность к инсулину и толерантность к глюкозе (Roden, Price, Perseghin et al., 1996; Santomauro, Boden, Silva et al., 1999; Hucking, Hamilton-Wessler, Ellmerer, Bergman, 2003).

Следует отметить, что данное исследование обладает рядом ограничений.

Во-первых, собранные данные относятся к разным годам в связи с тем, что были получены из различных исследований, периодичность которых различается, а некоторые и вовсе являются однократными. Во-вторых, не все данные были доступны для всех стран из выборки, поскольку первичные данные собирались в рамках разнообразных исследований.

Выводы

СОАС является одним из факторов прогрессирования метаболического синдрома, влияя на чувствительность тканей к инсулину, уровень адипокинов, лептина, липидный профиль, и оказывая существенное и разноплановое отрицательное влияние практически на все органы и системы организма. В свою очередь метаболический синдром является независимым фактором риска развития обструктивного апноэ сна, что позволяет говорить о возникновении «порочного круга» в патогенезе обоих заболеваний.

СИПАП-терапия при СОАС оказывает положительное влияние на степень инсулинорезистентности и уровень адипокинов. Данное обстоятельство обуславливает необходимость своевременной инициации терапии у пациентов с метаболическим синдромом, имеющим нарушения дыхания во сне. Так же необходимо информировать пациентов о высокой вероятности прогрессирования симптомов при отсутствии своевременного лечения. Лечащему врачу, столкнувшемуся с проблемой нарушений дыхания во сне, необходимо понимать истинную природу данного заболевания в конкретной ситуации для формирования правильных и четких рекомендаций пациенту, своевременно диагностировать осложнения СОАС и направлять к соответствующим специалистам.

Дальнейшие направления исследования могут быть связаны с внедрением диагностики нарушений сна в протоколы лечения больных метаболическим синдромом.

Литература

- Зимин, Ю. В. & Бузунов, Р. В. (1997). Сердечно-сосудистые нарушения при синдроме обструктивного сонного апноэ: действительно ли они являются самостоятельным фактором риска смертности больных этим заболеванием? *Кардиология*, 37(9), 85-97.
- Маркин, А. В., Мартыненко, Т. И., Костюченко, Г. И., Цеймах, И. Я., & Шойхет, Я. Н. (2014). Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных синдромом обструктивного апноэ сна. *Клиницист*, 1, 15-21. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2014-1-15-21>
- Amara, A. W. & Maddox, M. H. Epidemiology of sleep medicine. In M. Kryger, T. Roth & W. C. Dement (Eds.), *Principles and practice of sleep medicine* (pp. 627-637). Elsevier.
- Avogaro, A., Toffolo, G., Valerio, A., & Cobelli, C. (1996). Epinephrine exerts opposite effects on peripheral glucose disposal and glucose-stimulated insulin secretion: a stable label intravenous glucose tolerance test minimal model study. *Diabetes*, 45, 1373-1378. <https://doi.org/10.2337/diab.45.10.1373>
- Barcelo, A., Barbe, F., de la Pena, M., Martinez, P., Soriano, J. B., Pierola J., & Agusti A. G. N. (2008). Insulin resistance and daytime sleepiness in patients with sleep apnoea. *Thorax*, 63(11), 946-50. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2007.093740>
- Carniero, G., Togeiro, S. M., Ribeiro-Filho, F. F., Truksinas, E., Ribeiro, A. B., Zanella, M. T., & Tufik, S. (2009). Continuous positive airway pressure therapy improves hypoadiponectinemia in severe obese men with obstructive sleep apnea without changes in insulin resistance. *Metabolic syndrome and related disorders*, 7(6), 537-42. <https://doi.org/10.1089/met.2009.0019>
- Cepeda, F. X., Toschi-Dias, E., Maki-Nunes, C., Rondon, M. U., Alves, M. J., Braga, A. M., Martinez, D. G., Drager, L. F., Lorenzi-Filho, G., Negrao, C. E., & Trombetta, I. C. (2015). Obstructive Sleep Apnea Impairs Post exercise Sympathovagal Balance in Patients with Metabolic Syndrome. *Sleep*, 38(7), 1059-1066. <https://doi.org/10.5665/sleep.4812>
- Cepeda, F. X., Virmondos, L., Rodrigues, S., Dutra-Marques, A. C. B., Toschi-Dias, E., Ferreira-Camargo, F. C., Hussid, M. F., Rondon, M. U., Alves, M. J., & Trombetta, I. C. (2019). Identifying the risk of obstructive sleep apnea in metabolic syndrome patients: Diagnostic accuracy of the Berlin Questionnaire. *PLOS One*, 44, 48-57. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217058>
- Dealberto, M-J. (1994). Factors related to sleep apnea syndrome in sleep clinic patients. *Chest*, 105, 1753-1758.
- Deegan, P. C. & McNicholas W. T. (1994). Predictive value of clinical features for the obstructive sleep apnoea syndrome. *European Respiratory Journal*, 9, 117-124.
- Eder, K., Baffy, N., Falus, A., & Fulop, A.K. (2009). The major inflammatory mediator interleukin-6 and obesity. *Inflammation Research*, 58(11), 727-36. <https://doi.org/10.1007/s00011-009-0060-4>
- Elmasry, A., Lindberg, E., Berne, C., Janson, C., Gislason, T., Awad Tageldin, M., & Boman, G. (2001). Sleep-disordered breathing and glucose metabolism in hypertensive men: a population-based study. *Journal of Internal Medicine*, 249, 153-161. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2001.00787.x>
- Erkert, D.J., White, D.P., Jordan, A.S., Malhotra, A., & Wellman, A. (2013). Defining phenotypic causes of obstructive sleep apnea. Identification of novel therapeutic targets. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 188, 996-1004. <https://doi.org/10.1164/rccm.201303-0448OC>

- Gaines, J., Vgontzas, A. N., Fernandez-Mendoza, J., & Bixler, E. O. (2018) Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome: The road to clinically meaningful phenotyping, improved prognosis, and personalized treatment. *Sleep Medicine Reviews*, 42, 211-219. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2018.08.009>
- Gronfier, C., Luthringer, R., & Follenius, M. A. (1996). A quantitative evaluation of the relationship between growth hormone secretion and delta wave electroencephalographic activity during normal sleep and after enrichment in delta waves. *Sleep*, 19, 817-824. <https://doi.org/10.1093/sleep/19.10.817>
- Grunstein, R., Wilcox, I., Yang, T. S., Gould, Y., & Hedner, J. (1993). Snoring and sleep apnoea in men: association with central obesity and hypertension. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 17, 533-540.
- Guilleminaut, C., Dement, W. C. (1978). *Sleep apnoea syndromes*. Alan R. Liss Inc.
- Hirotsu, C., Haba-Rubio, J., Togeiro, S. M., Marques-Vidal, P., Drager, L. F., Vollenweider, P., Waeber, G., Bittencourt, L., Tufik, S., & Heinzer, R. (2018) Obstructive sleep apnoea as a risk factor for incident metabolic syndrome: A joined Episono and Hypnolaus prospective cohorts study. *European Respiratory Journal*, 52, 1801150. <https://doi.org/10.1183/13993003.01150-2018>
- Horner, R. L., Brooks, D., Kozar, L. F., Tse, S., & Philipson, E. A. (1995). Immediate effects of arousal from sleep on cardiac autonomic outflow in the absence of breathing in dogs. *Journal of Applied Physiology*, 79, 151-62. <https://doi.org/10.1152/jap-1995.79.1.151>
- Hotmsligil, G. S., Shargill, N. S., Spiegelman, B. M. (1993). Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 259(5091), 87-91.
- Hucking, K., Hamilton-Wessler, M., Ellmerer, M., Bergman, R. N. (2003). Burst-like control of lipolysis by the sympathetic nervous system in vivo. *Journal of Clinical Investigation*, 111(2), 257-64. <https://doi.org/10.1172/JCI14466>
- Ip, M. S., Lam, B., Ng, M. M., Lam W. K., Tsang, K.W.T., & Lam, K. S. L. (2002). Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 165(5), 670- 676. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.5.2103001>
- Leproult, R., Holmback, U., & Van, C. E. (2014). Circadian misalignment augments markers of insulin resistance and inflammation, independently of sleep loss. *Diabetes*, 63, 1860-1869. <http://dx.doi.org/10.2337/db13-1546>
- Li, Y., Gao, Q., Li, L., Shen, Y., Lu, Q., Huang, J., Sun, C., Wang, H., Qiao, N., Wang, C., Zhang, H., & Wang, T. (2019). Additive interaction of snoring and body mass index on the prevalence of metabolic syndrome among Chinese coal mine employees: A cross-sectional study. *BMC Endocrine Disorders*, 19(28). <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0352-9>
- Lindberg, E. (2010). Epidemiology of OSA. *European Respiratory Society Monograph*, 50, 51-68. <https://doi.org/10.1183/1025448x.00025909>
- Loredo, J. S., Ziegler, M. G., Ancoli-Israel, S., Clausen, J. L., & Dimsdale, J. E. (1999). Relationship of arousals from sleep to sympathetic nervous system activity and BP in obstructive sleep apnea // *Chest*, 116, 655-659. <https://doi.org/10.1378/chest.116.3.655>
- McMullan, C. J., Schernhammer, E.S., Rimm, E. B., Hu, F. B., & Forman, J. P. (2013). Melatonin secretion and the incidence of type 2 diabetes. *Journal of the American Medical Association*, 309, 1388-96. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.2710>
- Marin, J. M., Carrizo, S. J., Vicente, E., Agusti, A. G. N. (2005). Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: An observational study. *Lancet*, 365(9464), 1046-1053. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)74229-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)74229-x)
- Nakao, T., Kohsaka, A., Otsuka, T., Thein, Z. L., Le, H. T., Waki, H., Gouraud, S. S., Ihara, H., Nakanishi, M., Sato, F., Muragaki, Y., & Maeda, M. (2018). Impact of heart-specific disruption of the circadian clock on systemic glucose metabolism in mice. *Chronobiology International*, 35, 499-510. <https://doi.org/10.1080/07420528.2017.1415922>
- Narkiewicz, K. & Somers, V. K. (2003). Sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnoea. *Acta physiologica Scandinavica*, 177, 385-90. <https://doi.org/10.1046/j.1365-201X.2003.01091.x>
- Nonogaki, K. (2000). New insights into sympathetic regulation of glucose and fat metabolism. *Diabetologia*, 43, 533-49. <https://doi.org/10.1007/s001250051341>
- Peppard, P. E., Young, T., Barnet, J. H., Palta, M., Hagen, E. W., & Hla, K. M. (2013). Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *American Journal of Epidemiology*, 177, 1006-1014. <https://doi.org/10.1093/aje/kws342>
- Peres, B. U., Allen, H. A. J., Fox, N., Laher, I., Hanly, P., Skomro, R., Almeida, F., & Ayas, N. T. (2019). Circulating biomarkers to identify cardiometabolic complications in patients with obstructive sleep apnea: A systematic review. *Sleep Medicine Reviews*, 44, 48-57. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2018.12.004>
- Peschke, E., Frese, T., Chankiewicz, E., Peschke, D., Preiss, U., Schneyer, U., Spessert, R., & Muhlbauer, E. (2006). Diabetic Goto Kakizaki rats as well as type 2 diabetic patients show a decreased diurnal serum melatonin level and an increased pancre-

- atic melatonin-receptor status. *Journal of Pineal Research*, 40, 135 - 143. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2005.00287.x>
- Peschke, E. & Muhlbauer, E. (2010). New evidence for a role of melatonin in glucose regulation. *Best Practice & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism*, 24, 829-841. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2010.09.001>
- Punjabi, N. M. & Beamer, B. A. (2008). Alterations in glucose disposal in sleep-disordered breathing. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 179, 235-240. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200809-1392OC>
- Punjabi, N. M., Shahar, E., Redline, S., Gottlieb, D. J., Givelber, R., & Resnick, H. E. (2004). Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: The Sleep Heart Health Study. *American Journal of Epidemiology*, 160(6), 521-30. <https://doi.org/10.1093/aje/kwh261>
- Punjabi, N. M. (2008) The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 5, 136-43. <http://dx.doi.org/10.1513/pats.200709-155MG>
- Raz, I., Katz, A., & Spencer, M. K. (1991). Epinephrine inhibits insulin-mediated glycogenesis but enhances glycolysis in human skeletal muscle. *American Journal of Physiology*, 260, 430-435.
- Reutrakul, S., Siwasaranond, N., Nimitphong, H., Saetung, S., Chirakalwasan, N., Chailurkit, L. O., Srijaruskul, K., Ongphiphadhanakul, B., & Thakkinstian, A. (2017). Associations between nocturnal urinary 6-sulfatoxymelatonin, obstructive sleep apnea severity and glycemic control in type 2 diabetes. *Chronobiology International*, 34, 382-392. <http://dx.doi.org/10.1080/07420528.2016.1278382>
- Roden, M., Price, T.B., Perseghin, G., Petersen, K. F., Rothman, D. L., Cline, G. W., & Shulman, G. I. (1996). Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *Journal of Clinical Investigation*, 97, 2859-2865. <https://doi.org/10.1172/JCI118742>
- Shaw, J. E., Wilding, J. P. H., Punjabi, N. M., & Alberti, G. (2008). Sleep-disordered breathing and type 2 diabetes. A report from the International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 81, 2-12. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2008.04.025>
- Santomauro, A. T., Boden, G., Silva, M. E., Rocha, D. M., Santos, R. F., Ursich, M. J., Strassmann, P. G., & Wajchenberg, B. L. (1999). Overnight lowering of free fatty acids with Acipimox improves insulin resistance and glucose tolerance in obese diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes*, 48, 1836-1841. <https://doi.org/10.2337/diabetes.48.9.1836>
- Savransky, V., Nanayakkara, A., Li, J., Bevans, S., Smith P. L., Rodriguez-Oquendo, A., & Polotsky, V. (2007). Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 175(12), 1290-7. <https://doi.org/10.1164/rccm.200612-1771OC>
- Scheer, F. A., Hilton, M. F., Mantzoros, C. S., & Shea, S. A. (2009). Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106, 4453-4458. <https://doi.org/10.1073/pnas.0808180106>
- Smith, W.M. (2009). *Obstructive Sleep Apnea, Home Sleep Monitoring on line*. Retrieved from <http://emedicine.medscape.com/article/1518830-overview>.
- Song, S. O., He, K., Narla, R. R., & Boyko, E. (2019). Metabolic consequences of obstructive sleep apnea especially pertaining to diabetes mellitus and insulin sensitivity. *Journal of Diabetes & Metabolism*, 43, 144-155. <https://doi.org/10.4093/dmj.2018.0256>
- Trombetta, I. C., Somers, V. K., Maki-Nunes, C., Drager, L. F., Toschi-Dias, E., Alves, M. J., Fraga, R. F., Rondon, M. U., Bechara, M. G., Lorenzi-Filho, G. M. D., Negrão, C. E. (2010). Consequences of comorbid sleep apnea in the metabolic syndrome - implications for cardiovascular risk. *Sleep*, 33(9), 1193-1199. <https://doi.org/10.1093/sleep/33.9.1193> PMID: 20857866.
- Vieira, E., Burris, T. P., & Quesada, I. (2014). Clock genes, pancreatic function, and diabetes. *Trends in Molecular Medicine*, 20, 685-693. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.10.007>
- Vgontzas, A. N., Bixler, E. O., & Chrousos, G. P. (2005). Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Medicine Reviews*, 9(3), 211-224. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2005.01.006>
- Vgontzas, A. N., Papanicolaou, D. A., Bixler, E. O., Loutsikas, E. O., Zachman, A., Kales, K., Prolo, A., Wong, P., Licinio, M.-L., Gold, J., Hermida, P. W., Mastorakos, R. C., Chrousos, G., & George, P. (2000). Circadian interleukin-6 secretion and quantity and depth of sleep. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84(8), 2603-2607. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.8.5894>
- Watson, N. F. (2016). Health care savings: The economic value of diagnostic and therapeutic care for obstructive sleep apnea. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 12(8), 1075-1077. <http://dx.doi.org/10.5664/jcsm.6034>
- Young, T., Palta, M., Dempsey, J., Skatrud, J., Weber, S., Badr, S. (1993). The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *The New England Journal of Medicine*, 328, 1230-1235. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199304293281704>

Mutual Influence of Obstructive Sleep Apnea and Metabolic Syndrome

Aleksey V. Yashchenko

Moscow State University of Food Production
11 Volokolamskoe highway, Moscow, 125080, Russian Federation
MSP of the Ministry of Internal Affairs of Russia in the Moscow Region
3, Novaya Ipatovka str., Moscow, 127299, Russian Federation
E-mail: yashchenkoalvas@list.ru

Aleksandr V. Konkov

Moscow State University of Food Production
11 Volokolamskoe highway, Moscow, 125080, Russian Federation
E-mail: mir7-med@yandex.ru

The aim of this study was to find any cause-and-effect relationships between the development of obstructive sleep apnoea and the occurrence of metabolic changes affecting the progression of the disease. Russian and foreign articles on obstructive sleep apnoea and the complications of this disease were analysed. Special attention was paid to data on metabolic changes. Any cause-and-effect relationships for the progression of obstructive sleep apnoea and metabolic syndrome were established and subjected to logical analysis, which made it possible to conclude that these diseases are interrelated. Intermittent hypoxia and sleep fragmentation arising from obstructive sleep apnoea and metabolic syndrome lead to a decrease in insulin sensitivity, an increase in the activity of the sympathetic nervous system and systemic inflammation, all of which are important factors in the progression of the metabolic syndrome. In turn, metabolic syndrome is an independent risk factor for obstructive sleep apnoea, for example, un-correctable glycemia, desensitises carotid bodies and pharyngeal muscles, contributing to the occurrence of respiratory disorders in a dream, which suggests the emergence of a “vicious circle” in the pathogenesis of both diseases. Thus, we can talk about the bilateral effects of obstructive sleep apnoea and metabolic syndrome. A special therapy (a method of treatment by creating a constant positive pressure in the airways during a night's sleep) for obstructive sleep apnoea has a positive effect on the degree of insulin resistance and the level of adipokines. This circumstance necessitates the timely initiation of therapy in patients with metabolic syndrome who have breathing disorders during sleep. The consulting physician, who is confronted with the problem of respiratory disorders during night sleep, needs to understand the true nature of the disease in a particular situation to form correct and precise recommendations to the patient; timely diagnose the complications of obstructive sleep apnoea syndrome and hence refer patients to the appropriate specialists. Complications of obstructive sleep apnoea are no less dangerous than the main clinical manifestations, which necessitates an integrated approach to a patient with obstructive sleep apnoea and metabolic syndrome. The interrelationship between obstructive sleep apnoea and metabolic syndrome as described by us will allow the practitioners to more clearly orient themselves in the variety of clinical manifestations of obstructive sleep apnoea and the selection of an effective treatment.

Keywords: obstructive sleep apnoea syndrome; snoring; sleep disorders; metabolic syndrome; adipokines; “vicious circle”; obesity; arterial hypertension

References

- Zimin, Yu. V. & Buzunov, R. V. (1997). Cardiovascular disorders in the syndrome of obstructive sleep apnea: are they really an independent risk factor for the death of patients with this disease? *Kardiologiya* [Cardiology], 37(9), 85-97.
- Markin, A. V., Martynenko, T. I., Kostyuchenko, G. I., Tseymakh, I. Ya., & Shoikhet, Ya. N. (2014). Risk factors for cardiovascular disease in patients with obstructive sleep apnea. *Klinicist* [Clinician], 1, 15-21. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2014-1-15-21>
- Amara, A. W. & Maddox, M. H. Epidemiology of sleep medicine. In M. Kryger, T. Roth & W. C. Dement (Eds.), *Principles and practice of sleep medicine* (pp. 627-637). Elsevier.
- Avogaro, A., Toffolo, G., Valerio, A., & Cobelli, C. (1996). Epinephrine exerts opposite effects on peripheral glucose disposal and glucose-stimulated insulin

- secretion: a stable label intravenous glucose tolerance test minimal model study. *Diabetes*, 45, 1373-1378. <https://doi.org/10.2337/diab.45.10.1373>
- Barcelo, A., Barbe, F., de la Pena, M., Martinez, P., Soriano, J. B., Pierola J., & Agusti A. G. N. (2008). Insulin resistance and daytime sleepiness in patients with sleep apnoea. *Thorax*, 63(11), 946-50. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2007.093740>
- Carniero, G., Togeiro, S. M., Ribeiro-Filho, F. F., Truksinas, E., Ribeiro, A. B., Zanella, M. T., & Tufik, S. (2009). Continuous positive airway pressure therapy improves hypoadiponectinemia in severe obese men with obstructive sleep apnea without changes in insulin resistance. *Metabolic syndrome and related disorders*, 7(6), 537-42. <https://doi.org/10.1089/met.2009.0019>
- Cepeda, F. X., Toschi-Dias, E., Maki-Nunes, C., Rondon, M. U., Alves, M. J., Braga, A. M., Martinez, D. G., Drager, L. F., Lorenzi-Filho, G., Negrao, C. E., & Trombetta, I. C. (2015). Obstructive Sleep Apnea Impairs Post exercise Sympathovagal Balance in Patients with Metabolic Syndrome. *Sleep*, 38(7), 1059-1066. <https://doi.org/10.5665/sleep.4812>
- Cepeda, F. X., Virmondos, L., Rodrigues, S., Dutra-Marques, A. C. B., Toschi-Dias, E., Ferreira-Camargo, F. C., Hussid, M. F., Rondon, M. U., Alves, M. J., & Trombetta, I. C. (2019). Identifying the risk of obstructive sleep apnea in metabolic syndrome patients: Diagnostic accuracy of the Berlin Questionnaire. *PLOS One*, 44, 48-57. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217058>
- Dealberto, M-J. (1994). Factors related to sleep apnea syndrome in sleep clinic patients. *Chest*, 105, 1753-1758.
- Deegan, P. C. & McNicholas W. T. (1994). Predictive value of clinical features for the obstructive sleep apnoea syndrome. *European Respiratory Journal*, 9, 117-124.
- Eder, K., Baffy, N., Falus, A., & Fulop, A.K. (2009). The major inflammatory mediator interleukin-6 and obesity. *Inflammation Research*, 58(11), 727-36. <https://doi.org/10.1007/s00011-009-0060-4>
- Elmasry, A., Lindberg, E., Berne, C., Janson, C., Gislason, T., Awad Tageldin, M., & Boman, G. (2001). Sleep-disordered breathing and glucose metabolism in hypertensive men: a population-based study. *Journal of Internal Medicine*, 249, 153-161. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2001.00787.x>
- Erkert, D.J., White, D.P., Jordan, A.S., Malhotra, A., & Wellman, A. (2013). Defining phenotypic causes of obstructive sleep apnea. Identification of novel therapeutic targets. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 188, 996-1004. <https://doi.org/10.1164/rccm.201303-0448OC>
- Gaines, J., Vgontzas, A. N., Fernandez-Mendoza, J., & Bixler, E. O. (2018) Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome: The road to clinically meaningful phenotyping, improved prognosis, and personalized treatment. *Sleep Medicine Reviews*, 42, 211-219. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2018.08.009>
- Gronfier, C., Luthringer, R., & Follenius, M. A. (1996). A quantitative evaluation of the relationship between growth hormone secretion and delta wave electroencephalographic activity during normal sleep and after enrichment in delta waves. *Sleep*, 19, 817-824. <https://doi.org/10.1093/sleep/19.10.817>
- Grunstein, R., Wilcox, I., Yang, T. S., Gould, Y., & Hedner, J. (1993). Snoring and sleep apnoea in men: association with central obesity and hypertension. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 17, 533-540.
- Guilleminaut, C., Dement, W. C. (1978). *Sleep apnoea syndromes*. Alan R. Liss Inc.
- Hirotsu, C., Haba-Rubio, J., Togeiro, S. M., Marques-Vidal, P., Drager, L. F., Vollenweider, P., Waeber, G., Bittencourt, L., Tufik, S., & Heinzer, R. (2018) Obstructive sleep apnoea as a risk factor for incident metabolic syndrome: A joined Episono and Hypnolaus prospective cohorts study. *European Respiratory Journal*, 52, 1801150. <https://doi.org/10.1183/13993003.01150-2018>
- Horner, R. L., Brooks, D., Kozar, L. F., Tse, S., & Philipson, E. A. (1995). Immediate effects of arousal from sleep on cardiac autonomic outflow in the absence of breathing in dogs. *Journal of Applied Physiology*, 79, 151-62. <https://doi.org/10.1152/jap-1995.79.1.151>
- Hotmsligil, G. S., Shargill, N. S., Spiegelman, B. M. (1993). Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 259(5091), 87-91.
- Hucking, K., Hamilton-Wessler, M., Ellmerer, M., Bergman, R. N. (2003). Burst-like control of lipolysis by the sympathetic nervous system in vivo. *Journal of Clinical Investigation*, 111(2), 257-64. <https://doi.org/10.1172/JCI14466>
- Ip, M. S., Lam, B., Ng, M. M., Lam W. K., Tsang, K.W.T., & Lam, K. S. L. (2002). Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 165(5), 670- 676. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.5.2103001>
- Leproult, R., Holmback, U., & Van, C. E. (2014). Circadian misalignment augments markers of insulin resistance and inflammation, independently of sleep loss. *Diabetes*, 63, 1860-1869. <http://dx.doi.org/10.2337/db13-1546>
- Li, Y., Gao, Q., Li, L., Shen, Y., Lu, Q., Huang, J., Sun, C., Wang, H., Qiao, N., Wang, C., Zhang, H., & Wang, T. (2019). Additive interaction of snoring and body mass index on the prevalence of metabolic syn-

- drome among Chinese coal mine employees: A cross-sectional study. *BMC Endocrine Disorders*, 19(28). <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0352-9>
- Lindberg, E. (2010). Epidemiology of OSA. *European Respiratory Society Monograph*, 50, 51-68. <https://doi.org/10.1183/1025448x.00025909>
- Loredo, J. S., Ziegler, M. G., Ancoli-Israel, S., Clausen, J. L., & Dimsdale, J. E. (1999). Relationship of arousals from sleep to sympathetic nervous system activity and BP in obstructive sleep apnea // *Chest*, 116, 655-659. <https://doi.org/10.1378/chest.116.3.655>
- McMullan, C. J., Schernhammer, E.S., Rimm, E. B., Hu, F. B., & Forman, J. P. (2013). Melatonin secretion and the incidence of type 2 diabetes. *Journal of the American Medical Association*, 309, 1388-96. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.2710>
- Marin, J. M., Carrizo, S. J., Vicente, E., Agusti, A. G. N. (2005). Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: An observational study. *Lancet*, 365(9464), 1046-1053. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)74229-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)74229-x)
- Nakao, T., Kohsaka, A., Otsuka, T., Thein, Z. L., Le, H. T., Waki, H., Gouraud, S. S., Ihara, H., Nakanishi, M., Sato, F., Muragaki, Y., & Maeda, M. (2018). Impact of heart-specific disruption of the circadian clock on systemic glucose metabolism in mice. *Chronobiology International*, 35, 499-510. <https://doi.org/10.1080/07420528.2017.1415922>
- Narkiewicz, K. & Somers, V. K. (2003). Sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnoea. *Acta physiologica Scandinavica*, 177, 385-90. <https://doi.org/10.1046/j.1365-201X.2003.01091.x>
- Nonogaki, K. (2000). New insights into sympathetic regulation of glucose and fat metabolism. *Diabetologia*, 43, 533-49. <https://doi.org/10.1007/s001250051341>
- Peppard, P. E., Young, T., Barnet, J. H., Palta, M., Hagen, E. W., & Hla, K. M. (2013). Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *American Journal of Epidemiology*, 177, 1006-1014. <https://doi.org/10.1093/aje/kws342>
- Peres, B. U., Allen, H. A. J., Fox, N., Laher, I., Hanly, P., Skomro, R., Almeida, F., & Ayas, N. T. (2019). Circulating biomarkers to identify cardiometabolic complications in patients with obstructive sleep apnea: A systematic review. *Sleep Medicine Reviews*, 44, 48-57. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2018.12.004>
- Peschke, E., Frese, T., Chankiewicz, E., Peschke, D., Preiss, U., Schneyer, U., Spessert, R., & Muhlbauer, E. (2006). Diabetic Goto Kakizaki rats as well as type 2 diabetic patients show a decreased diurnal serum melatonin level and an increased pancreatic melatonin-receptor status. *Journal of Pineal Research*, 40, 135 - 143. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2005.00287.x>
- Peschke, E. & Muhlbauer, E. (2010). New evidence for a role of melatonin in glucose regulation. *Best Practice & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism*, 24, 829-841. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2010.09.001>
- Punjabi, N. M. & Beamer, B. A. (2008). Alterations in glucose disposal in sleep-disordered breathing. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 179, 235-240. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200809-1392OC>
- Punjabi, N. M., Shahar, E., Redline, S., Gottlieb, D. J., Givelber, R., & Resnick, H. E. (2004). Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: The Sleep Heart Health Study. *American Journal of Epidemiology*, 160(6), 521-30. <https://doi.org/10.1093/aje/kwh261>
- Punjabi, N. M. (2008) The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 5, 136-43. <http://dx.doi.org/10.1513/pats.200709-155MG>
- Raz, I., Katz, A., & Spencer, M. K. (1991). Epinephrine inhibits insulin-mediated glycogenesis but enhances glycolysis in human skeletal muscle. *American Journal of Physiology*, 260, 430-435.
- Reutrakul, S., Siwasaranond, N., Nimitphong, H., Sae-tung, S., Chirakalwasan, N., Chailurkit, L. O., Sri-jaruskul, K., Ongphiphadhanakul, B., & Thakkinstian, A. (2017). Associations between nocturnal urinary 6-sulfatoxymelatonin, obstructive sleep apnea severity and glycemic control in type 2 diabetes. *Chronobiology International*, 34, 382-392. <http://dx.doi.org/10.1080/07420528.2016.1278382>
- Roden, M., Price, T.B., Perseghin, G., Petersen, K. F., Rothman, D. L., Cline, G. W., & Shulman, G. I. (1996). Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *Journal of Clinical Investigation*, 97, 2859-2865. <https://doi.org/10.1172/JCI118742>
- Shaw, J. E., Wilding, J. P. H., Punjabi, N. M., & Alberti, G. (2008). Sleep-disordered breathing and type 2 diabetes. A report from the International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 81, 2-12. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2008.04.025>
- Santomauro, A. T., Boden, G., Silva, M. E., Rocha, D. M., Santos, R. F., Ursich, M. J., Strassmann, P. G., & Wajchenberg, B. L. (1999). Overnight lowering of free fatty acids with Acipimox improves insulin resistance and glucose tolerance in obese diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes*, 48, 1836-1841. <https://doi.org/10.2337/diabetes.48.9.1836>
- Savransky, V., Nanayakkara, A., Li, J., Bevans, S., Smith P. L., Rodriguez-Oquendo, A., & Polotsky, V. (2007). Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis. *American Journal of Respiratory and*

- Critical Care Medicine*, 175(12), 1290-7. <https://doi.org/10.1164/rccm.200612-1771OC>
- Scheer, F. A., Hilton, M. F., Mantzoros, C. S., & Shea, S. A. (2009). Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106, 4453-4458. <https://doi.org/10.1073/pnas.0808180106>
- Smith, W.M. (2009). *Obstructive Sleep Apnea, Home Sleep Monitoring on line*. Retrieved from <http://emedicine.medscape.com/article/1518830-overview>.
- Song, S. O., He, K., Narla, R. R., & Boyko, E. (2019). Metabolic consequences of obstructive sleep apnea especially pertaining to diabetes mellitus and insulin sensitivity. *Journal of Diabetes & Metabolism*, 43, 144-155. <https://doi.org/10.4093/dmj.2018.0256>
- Trombetta, I. C., Somers, V. K., Maki-Nunes, C., Drager, L. F., Toschi-Dias, E., Alves, M. J., Fraga, R. F., Rondon, M. U., Bechara, M. G., Lorenzi-Filho, G. M. D., Negrão, C. E. (2010). Consequences of comorbid sleep apnea in the metabolic syndrome - implications for cardiovascular risk. *Sleep*, 33(9), 1193-1199. <https://doi.org/10.1093/sleep/33.9.1193> PMID: 20857866.
- Vieira, E., Burris, T. P., & Quesada, I. (2014). Clock genes, pancreatic function, and diabetes. *Trends in Molecular Medicine*, 20, 685-693. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.10.007>
- Vgontzas, A. N., Bixler, E. O., & Chrousos, G. P. (2005). Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Medicine Reviews*, 9(3), 211-224. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2005.01.006>
- Vgontzas, A. N., Papanicolaou, D. A., Bixler, E. O., Loutsikas, E. O., Zachman, A., Kales, K., Prolo, A., Wong, P., Licinio, M.-L., Gold, J., Hermida, P. W., Mastorakos, R. C., Chrousos, G., & George, P. (2000). Circadian interleukin-6 secretion and quantity and depth of sleep. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84(8), 2603-2607. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.8.5894>
- Watson, N. F. (2016). Health care savings: The economic value of diagnostic and therapeutic care for obstructive sleep apnea. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 12(8), 1075-1077. <http://dx.doi.org/10.5664/jcsm.6034>
- Young, T., Palta, M., Dempsey, J. Skatrud, J., Weber, S., Badr, S. (1993). The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *The New England Journal of Medicine*, 328, 1230-1235. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199304293281704>

Проблемы предпосылок шизофрении по данным молекулярно-генетических исследований

Резник Александр Михайлович

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»

Адрес: 125080, город Москва, Волоколамское шоссе, дом 11

E-mail: a.m.reznik1969@gmail.com

Костюк Георгий Петрович

ГБУЗ г. Москвы «Психиатрическая клиническая больница № 1

им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения Москвы»

Адрес: 115191, город Москва, Загородное шоссе, дом 2

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»

Адрес: 125080, город Москва, Волоколамское шоссе, дом 11

E-mail: kgr@yandex.ru

Морозова Анна Юрьевна

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательского

центра психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского»

Адрес: 119034, город Москва, Кропоткинский переулок, дом 23

E-mail: hakurate77@gmail.com

Захарова Наталья Вячеславовна

ГБУЗ г. Москвы «Психиатрическая клиническая больница № 1

им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения Москвы»

Адрес: 115191, город Москва, Загородное шоссе, дом 2

E-mail: nataliza80@gmail.com

Статья содержит обзор молекулярно-генетических исследований шизофрении последних лет, в котором прослежены проблемы ее генетических предпосылок. В статье представлены теории постоянства шизофрении в популяции. Описаны основные виды генетических отклонений, которые ассоциируются с диагнозом шизофрении. В работе освещены возникшие в процессе исследований трудности интерпретации результатов, отмечен недостаток знания о механизмах экспрессии генов, ассоциированных с шизофренией. В статье подчеркивается необходимость совместного изучения геномных вариаций и связанных с ними нейрофизиологических механизмов. Отмечается, что поиск генно-фенотипических ассоциаций до сих пор по большей части осуществлялся без учета клинко-психопатологической вариативности шизофрении и смежных с ней эндогенных психозов. Обосновывается перспективность изучения генетических вариантов, ассоциированных с частными фенотипическими проявлениями (психопатологическими симптомами, синдромами и типами течения), так как разнообразие клинической картины эндогенных психозов, скорее всего, является отражением сложной этиологии и множества патогенетических механизмов этих расстройств.

Ключевые слова: шизофрения; генетические предпосылки; психопатологические симптомы; молекулярно-генетические исследования

Введение

Шизофрения, как хроническое прогрессирующее заболевание, является социально значимым заболеванием. По данным современной эпидемиологии, ее пожизненная распространенность в мире в

среднем близка к 0,55% населения, и колеблется в развитых странах Европы от 0,27 до 0,83% популяции (Messias et al., 2007). В Российской Федерации в 2017 году в психоневрологические организации обратилось 544 957 человек с диагнозом шизофрении, в относительных числах это составило 371,2 на

100 000 человек населения или 0,37% популяции¹. Течение и исходы шизофрении и, особенно, других схожих психических расстройств сильно разнятся. Так около 25% перенесших манифестный приступ не госпитализируются даже через 15 лет (Messias et al., 2007). Рецидив психотической симптоматики в течение года после первичной госпитализации наблюдается в 40% случаев. У 40–80% пациентов течение болезни приобретает хронический характер (Тэлботт, 2001), и если индивид перенес 10 приступов, в 90% случаев он вновь госпитализируется в течение ближайших трех лет. Однако реальное положение с тяжестью течения шизофрении остается малоизученным, так как врачи чаще всего имеют дело с тяжело больными пациентами, тогда как выздоровевшие или имеющие лучшие исходы редко оказываются под их наблюдением (Messias et al., 2007). Трудовая занятость среди больных шизофренией в 6–7 раз меньше, чем среди здоровых лиц того же социального статуса. В 2013 году шизофрения вошла в число 25 ведущих причин инвалидности во всем мире. Продолжительность жизни больных шизофренией – в среднем на 15–20 лет меньше, чем в популяции (Fleischhacker et al., 2014). По разным данным, от 4 до 13% пациентов заканчивают жизнь самоубийством (Kasckov et al., 2011). Затраты на оказание помощи данной группе больных огромны. Например, доля всех занятых больничных коек пациентами с шизофренией достигает 9% больничного фонда всего мира (Fleischhacker, 2014). По оценкам Всемирной организации здравоохранения, прямые затраты на шизофрению в западных странах колеблются от 1,6% до 2,6% от общих расходов на здравоохранение, а общие затраты в перерасчете к ВВП разбросаны в интервале от 0,02% в Великобритании и Швеции до 0,56% в Германии. Выполненные разными методами расчеты показывают, что в США ежегодные общие (прямые и не прямые) затраты на лечение и устранение последствий шизофрении находятся в диапазоне от 25 до 102 млрд. долларов, что составляет 0,15–0,61% валового внутреннего продукта (Chong et al., 2016).

Гетерогенность состава психопатологических проявлений разных форм первичных или т.н. эндогенных (т.е. связанных с внутренними или «гередитарно-дегенеративными» причинами) психозов создала почву для продолжающейся до сих пор дискуссии относительно нозологического единства и диагностических границ шизофрении. Не-

смотря на то, что большинство исследователей отмечает отсутствие специфических симптомов или синдрома на момент начала данного психического расстройства (или группы психических расстройств), основные клинические проявления шизофрении психиатрами разных стран и школ понимаются и распознаются примерно одинаково. Объединяющим и решающим для диагностики оказывается тот факт, что при изначальном разнообразии все клинические случаи, которые относят к шизофрении, обладают общими психопатологическими чертами, которые отчетливо проступают и становятся доминирующими по мере развития болезни (Иванов & Незнанов, 2008; Foussias & Remington, 2010). Кроме того заболевание характеризуется постепенно нарастающим нейрокогнитивным дефицитом, включающим нарушения вербальной и пространственной памяти, исполнительных функций, устойчивости внимания и скорости обработки информации (Dickinson et al., 2007). С момента начала использования в 1980 году структурированных критериев психических расстройств значительно возросло качество диагностики шизофрении. Так, согласованность диагноза шизофрении, поставленного двумя врачами-специалистами в соответствии с американским диагностическим руководством DSM-IV, достигла 90%, а стабильность диагноза шизофрении во времени, т.е. сохранение его спустя 6 месяцев, 24 месяца и даже через 10 лет, не снижалась ниже 85% случаев. В тех же случаях, когда диагноз подтверждался или устанавливался при повторных оценках спустя 24 месяца после начала болезни, спустя 10 лет он уже не менялся более чем в 90% наблюдений (Harvey et al., 2012).

Имеющаяся в арсенале психиатрии фармакотерапия, на протяжении полувека и до сих пор, оставаясь довольно ограниченной в путях нейробиологического воздействия, стала главной стратегией лечения шизофрении. Объясняется это тем, что, во-первых, она очень рентабельна – лишь 2% от суммы прямых затрат на лечение шизофрении тратится на лекарственное обеспечение (Fleischhacker et al., 2014); во-вторых, при такой низкой стоимости лекарственная терапия шизофрении показала очень высокую результативность, позволив, например, в период с 1955 года по 1988 год снизить число больных шизофренией, находящихся на лечении в психиатрических больницах США, с 650 тысяч до 100 тысяч. Следует отметить, что в этот же

¹ Социально значимые заболевания населения России в 2017 году (статистические материалы). – М., Министерство здравоохранения Российской Федерации, Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, 2017. – 69 с. <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god>

промежуток времени население страны выросло в 1,6 раза, т.е. достигнутое количество стационарных больных шизофренией оказалось в 10 раз ниже расчетного в случае отсутствия психофармакотерапии (Тэлботт, 2001). Вместе с тем, нерешенной проблемой лечения шизофрении остается весьма низкая доля пациентов, у которых исходом экзacerbации становится т.н. функциональная ремиссия, объединяющая в себе две важные составляющие: 1) симптоматическую ремиссию, т.е. значительное ослабление симптомов болезни, когда они перестают определять поведение и даже позволяют говорить об отсутствии в данный момент критериев диагностики шизофрении; 2) психосоциальную ремиссию – восстановление способности индивида соответствовать принятым социальным ролям и его удовлетворение от выполнения этих ролей. Такой ремиссии достигает не более 15% всех больных шизофренией (Valencia et al., 2015).

Вместе с тем, на фоне очевидных достижений в клинической диагностике шизофрении и лечения ее острых проявлений, очевидно, что представления об этиологии и патогенезе психических нарушений, круг которых охватывает понятие «шизофрения», остаются весьма ограниченными. При этом только установление причин и механизмов развития первичных психозов сделает возможным разработку достоверных способов их доманифестной и ранней диагностики; определение риска болезни; уверенное построение ее прогноза и учет предикторов эффективности лечения; установление индивидуальных неклинических (патогенетических) мишеней терапии; разработку новых методов профилактики и надежных способов лечения не только обострений, но всей болезни.

Эмпирически обусловленные и издавна ставшие традиционными представления об эндогенной природе шизофрении и развитие генетики предопределили неуклонный рост числа генетических исследований этой болезни. Некоторые исходные гипотезы не оправдались, так например, попытки выявления одного определенного локуса или одной хромосомы, которая отвечает за возникновение болезни и обнаружение которой позволило бы с уверенностью поставить диагноз, не увенчались успехом. Другой, пока не доказанной гипотезой, является предположение о множестве разных генов, которые в определенной комбинации вносят вклад в развитие заболевания, запуская патогенетические механизмы, которые приведут к развитию шизофрении. По всему миру в научных центрах ведется поиск рассеянных генетиче-

ских мутаций и их ассоциаций, которые были бы надежно связаны с риском развития шизофрении. Сейчас становится ясным, что проблема сложнее, чем представлялось ранее, так как одни и те же генетические мутации могут стать причиной не только шизофрении, но и других эндогенных психозов, а также аутизма, эпилепсии, умственной отсталости (Нутен и соавт., 2013, с. 833; Clifton et al., 2019; Doi et al., 2012; Need & Goldstein, 2009). Дело осложняется тем, что разные исследования не всегда повторяют полученные данные о той или иной генно-фенотипической ассоциации (Johnson et al., 2017; Tsai S-J., 2018).

По мере развития технологий молекулярной генетики основным подходом в изучении этиологии шизофрении стал поиск генов-кандидатов. Их в настоящее время насчитывается несколько тысяч. Например, база данных SZGene² содержит в своем списке 1406 генов-кандидатов, а также еще 700 генов, причастность которых проверяется в настоящее время (Loh et al., 2015). С помощью методики GWAS (Genome Wide Association Study) установлены независимые ассоциации между наличием шизофрении и однонуклеотидными полиморфизмами в 128 изолированных генах, которые удалось ограничить 108 локусами, иногда называемыми «локусами риска шизофрении» (Ripke et al.). Программа GWAS (Genome Wide Association Study) – это полногеномное исследование ассоциаций, которое позволяет установить вероятные общие генетические варианты аллелей генов у большого числа индивидов, которые связаны с конкретными фенотипическими признаками (качественными и количественными). Однако GWAS не смогло воспроизвести ассоциации со всеми установленными ранее генами-кандидатами шизофрении. Поэтому обсуждается, достаточна ли широкогеномная статистика для окончательного решения о связи гена с шизофренией. В любом случае, GWAS определило ряд новых мутаций, не известных ранее (Harrison, 2015).

В целом результаты проводимых исследований указывают на то, что процесс изучения генетической этиологии шизофрении находится на начальных этапах.

Настоящий обзор, будет полезен практикующим специалистам в области психиатрии для ознакомления с основными теориями этиопатогенеза шизофрении, методами генетических исследований и перспективами научного поиска генетических основ данного заболевания.

² <http://www.szgene.org>

Наследственность шизофрении

Результаты современной генетики, показали, что шизофрения, действительно, одна из самых «наследственных» из числа распространенных болезней человека (Costain and Bassett, 2012). Генетические исследования семей, близнецов и приемных детей (Sullivan, Kendler and Neale, 2003; Wray and Gottesman, 2012) подтвердили сильную генетическую составляющую этиологии шизофрении. Риск развития болезни увеличивается с увеличением степени генетического родства к индивиду, больному шизофренией. У родственников третьей степени родства риск развития шизофрении равен 2%, по сравнению с основной популяцией, где риск равен 0,5-1%. У родственников 1 степени родства риск увеличивается уже до 9%, а степень конкордантности у монозиготных близнецов равна 80% (Franzek and Beckmann, 1998; Sullivan, Kendler & Neale, 2003; Lichtenstein et al., 2009). Соответственно, конкордантность наследуемости психических заболеваний выше у однояйцевых близнецов, чем у разнояйцевых, что также свидетельствует о семейной сегрегации и важной роли генетических факторов в развитии психических расстройств. В общем, наследственная предрасположенность шизофрении оценивается примерно в 64-81% (Cardno & Gottesman, 2002). Однако гетерогенность фенотипических характеристик заболевания даже у родственников и слабое влияние каждого конкретного генетического варианта на риск развития болезни указывают на сложные, не-менделевские механизмы наследования (Harrison, 2015; Kendler, 2015; Thibaut, 2006).

Общая характеристика мутаций, встречающихся при шизофрении

При шизофрении выявлены относительно частые по сравнению со здоровыми людьми различные хромосомные aberrации (утраты и перестройки целых хромосом или их значительных участков) и структурные нарушения в пределах отдельных генов:

1. Хромосомные мутации:
 - геномная анеуплоидия (изменение набора половых хромосом), которая объясняет повышенную частоту среди больных шизофренией такой сопутствующей хромосомной патологии, как синдром Шерешевского-Тернера, синдром полисомии по X-хромосоме у женщин или развитие симптомов шизофрении у больных с синдромом Клайнфельтера;
 - мозаичная (встречающаяся в отдельных клетках) аутосомная анеуплоидия (т.е. численные

аномалии линейных, неполовых хромосом) в клетках головного мозга с суммарной частотой, превышающей 10% нейронов. Среди них, например, мозаичная анеуплоидия хромосом 1 и 18, которая выявлена при молекулярно-цитогенетическом исследовании постмортальных тканей головного мозга пациентов, страдавших шизофренией. Эти данные, полученные отечественными учеными, были положены в основу теории хромосомной нестабильности, т.е. высокого риска характерных мутаций в линиях клеток отдельных участков головного мозга больных шизофренией (Тиганов и соавт., 2012; Юров, Ворсанова, & Юров, 2014).

2. Точечные мутации в генах (Walsh et.al., 2008):
 - замены нуклеотидов или однонуклеотидные полиморфизмы (single number polymorphism, SNP), которые представляют собой замены одного азотистого основания на другое в структуре одного нуклеотида. Следует отметить, что в каждом гене может присутствовать несколько сотен пар нуклеотидов, в то время как подобная вариация затрагивает всего один нуклеотид в одной паре из них;
 - вариации числа копий (copy number variant, CNV), т.е. изменение количества пар нуклеотидов или более крупных участков ДНК (последовательностей нуклеотидов, целых генов или даже комбинаций генов). Под вариациями числа копий обычно подразумевают дубликации (duplication) нуклеотидов или больших участков ДНК, мультиаллельные и комплексные вариации числа копий, представляющие собой многократное умножение единичных или парных участков ДНК. С некоторыми оговорками к ним относятся также случаи стирания или делеции (deletion) пар нуклеотидов или участков ДНК, инсерции (вставки) дополнительных нуклеотидов или участков ДНК, а также инверсии (изменения последовательности) нуклеотидов.

Выявленные у больных шизофренией изменения строения ДНК характеризуются несогласованностью: среди генов-кандидатов нет несомненных генов предрасположенности (аллелей восприимчивости). Т.е. нельзя уверенно утверждать, что изменения именно в этом гене в точности отвечают за интересующий нас фенотипический признак – развитие шизофрении. Гены-кандидаты могут встречаться всего у 1-5% больных, отношение шансов у известных нам SNP редко достигает значения 1,20. Это означает, что каждый по отдельности вариант имеет очень небольшое влияние на риск шизофрении (Harrison, 2015). Получены данные в пользу динамической экспрессии генов, несущих

в себе риск развития шизофрении и смежных расстройств, причем пренатальные события, связанные с развитием нервной системы, сильнее связаны с шизофренией, чем, например, с биполярным расстройством (Clifton et al., 2019). Обнаруживающиеся генетические варианты отличаются у людей разного возраста, пола, расы, представителей одного этноса, что свидетельствует в пользу существенной разнородности генетического основания шизофрении (Allen et al., 2008; Need & Goldstein, 2009; Walsh et al., 2008; Xu et al., 2012).

С помощью методики GWAS установлены независимые ассоциации между наличием шизофрении и однонуклеотидными полиморфизмами в 128 изолированных генах, которые удалось ограничить 108 локусами, называемыми «локусами риска шизофрении», причем о 83 из них ранее не сообщалось (Ripke et al., 2014). Наиболее интересные из вновь выявленных генов, связанных с повышением риска развития шизофрении представлены в Таблице 1.

Важным результатом полногеномного поиска ассоциаций стало то, что ряд генов-кандидатов, известных и ранее, таких как ген DRD2 (дофаминавого рецептора 2 типа) и несколько генов, вовлеченных в глутаматергическую нейротрансмиссию, в частности, гены GRM3 (метаботропного глутаматного рецептора 3 типа), GRIN2A (GluN2A субъединицы NMDA-рецептора), CRR (серин-рацемазы) и GRIA1 (GluA1 субъединицы AMPA-рецепторов), подтвердили свой вклад в этиологию шизофрении, а также укрепили ведущие патофизиологические гипотезы развития болезни, объясняющие ее гиперпродукцией дофамина и гипоактивностью NMDA-рецептора (Ripke et al., 2014).

Вместе с тем, многие из ассоциированных с шизофренией изменения ДНК прослеживаются в генах, которые определяют самые различные биологические процессы:

- закладку, развитие и метаболизм клеток нервной системы (нейронов, астроцитов и олигодендроцитов);
- нейротрансмиссию (активность нейромедиаторов, чувствительность рецепторов, работу белков-транспортеров, синаптическую пластичность);
- клеточное дыхание;
- передачу нервного импульса (функционирование ионных лиганд- и потенциал-зависимых каналов) (Costain G., Bassett, 2012; Doi et al, 2012; Ma et al., 2018; Huo Y., 2019; Ripke et al., 2014; Walsh, 2008).

Совместным использованием GWAS, байесовской статистики, менделевской рандомизации, оценки протеинового взаимодействия и других методов были определены несколько высоковероятных «причинных» генов, среди которых TCF4 участвует в закладке нервной ткани и столбчатом распределении префронтальных пирамидальных нейронов, GPM6A управляет миграцией нейронов, дифференцировкой нейритов и синаптогенезом, CNTN4 влияет на направление аксонов и фасцикуляцию. Ряд других генов-кандидатов (включая ATP2A2, PSMA4, PBRM1, SERPING1 и VRK2) связаны с формированием и развитием микроглии (Ma et al., 2018).

Наконец, у больных шизофренией выявляются мутации в генах, экспрессия которых происходит в тканях, участвующих в иммунитете. Это подтверждает гипотезу середины 20-го века о том, что шизофрения связана с патологией иммунной системы (Чистович, 2007; Benros et al, 2012; Ma et al., 2018; Sekar et al, 2016). Большое исследование, законченное в 2015 году, и включавшее 28799 больных с диагнозом шизофрения, с высокой достоверностью определило наличие SNP в гене, отвечающем за синтез основных белков главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex – МНС) – компонента комплимента С4. Поскольку МНС является основным функциональным компонентом иммунитета, была доказана связь шизофрении с нарушениями в иммунной системе (Sekar et al, 2016).

Все перечисленное дает основание предполагать, что различные генетические отклонения вызывают широкий спектр патологических механизмов, которые могут проявиться в разном возрасте, под влиянием разнообразных внешних провоцирующих факторов и в самом разнообразном сочетании, что и определяет широту клинической картины эндогенных психозов.

Кроме того, многообразие, случайное распространение, малая величина генетических отклонений объясняет то, что на ход наследования шизофрении не распространяются законы Менделя, и на практике мы не можем уверенно прогнозировать развитие шизофрении в каждом конкретном случае даже при наличии больных родителей. Более того, встречается огромное количество спорадических случаев шизофрении, когда заболевает ребенок абсолютно здоровых родителей, у которых в родословной не прослеживается никаких психических отклонений.

К множеству загадок происхождения шизофрении следует также отнести уже упомянутый факт, что

лишь небольшая часть найденных изменений ДНК, находится в так называемых экзонах – участках ДНК, которые отвечают за синтез белков и достоверно представляют собой установленные смысловые замены нуклеотидов. Напротив, большинство примеров SNP затрагивают гены интронов, эффекты которых или не известны или выполняют «некодирующие» функции, например, проявляют свои эффекты во взаимодействии с другими генами, управляя этапами их экспрессии: транскрипцией, трансляцией, сплайсингом РНК, сайленсингом генов, посттрансляционной модификацией белков (Harrison, 2014; Huo Y., 2019). Все это может приводить к тонким изменениям количества, функциональности, времени синтеза или пространственной структуры белка. Например, ассоциация между однонуклеотидным полиморфизмом в локусе 12p13.33 гена CACNA1C и шизофренией, означает, что эта мутация, влияет на экспрессию белка CACNA1C, а не на его аминокислотную последовательность, поскольку сама мутация затрагивает интронную область гена. Установлено, что генетическая и функциональная связь между отдельными структурными генами и конкретными психическими расстройствами, например, шизофренией или биполярным расстройством, модулируется функционально важными гаплотипами, которые образованы различными аллельными комбинациями SNP, ассоциированными с заболеванием (Levine, 2013). То есть, гены, в которых содержатся ассоциирующиеся с шизофренией структурные варианты, выполняют разные функции, и их полиморфизмы могут иметь разное значение в этиологии (вполне возможно, не всегда патогенное). Они могут как способствовать проявлению фенотипического признака – в нашем случае болезни, так и выполнять протективную функцию, подавляя эффекты мутаций структурных генов. Считается, что гены могут быть структурными по отношению к одному признаку, например, участвовать в развитии шизофрении, и, одновременно, протективными по отношению к другим патологическим процессам. Поэтому одна из важных задач – выяснить, какие гены кодируют синтез белков и запускают цепь биологических механизмов, а какие – управляют экспрессией других генов (Harrison, 2015).

Возможные механизмы нарушений ДНК при шизофрении

Результатом взаимодействия между разными генами может быть отсутствие клинических проявлений болезни, легкое течение, не проявление ее в каких-то благоприятных условиях или возникновение лишь под воздействием дополнительного внешнего фактора (например, алкоголя или нарко-

тиков), который запускает развитие этой болезни. Такой формой взаимодействия генов (или точнее их вариантов), как эпистаз, вероятно, объясняется редкое проявление у больных шизофренией ревматоидного артрита: гены уязвимости для шизофрении предположительно выступают в качестве протективных генов в отношении ревматоидного артрита (Costain and Bassett, 2012). Эпистатическим механизмом также можно объяснить выдвинутую Н. Еу (1960) гипотезу, что позитивные симптомы представляют собой своеобразный механизм возмещения первичного ущерба, или как раньше его называли немецкие авторы «основного расстройства» (Grundstörung), психопатологическим выражением которого, скорее всего, являются негативные симптомы шизофрении. В подтверждение данной теории N. Doi с соавторами (2012) указал, что в процессе развития психотического приступа, который, по его мнению, в основе своей является одновременным нарушением клеточного дыхания и оксидативным стрессом, эпистатические гены определяют антиоксидантную защиту, в которую вовлечены дофаминовая транссинаптическая активация и NMDA-рецепторы. В результате во время приступа шизофрении мы имеем одновременное проявление и негативных симптомов, и продуктивной психопатологической симптоматики, которая не только маскирует главные структурные изменения, но и является внешним клиническим проявлением компенсаторных механизмов. В клинической практике давно замечено, чем ближе картина обострения к так называемой флоридной (цветущей) шизофрении, тем меньше выражен после приступа дефект (Crow, 1980).

Плейотропией можно объяснить давно замеченные у больных шизофренией учащение позднего токсикоза беременности, диабета, относительно частое рождение мертвых детей (Dalman et al, 1999). Плейотропией генов, ассоциированных с шизофренией, а также их влиянием не на развитие конкретной нозологической формы, а на какие-то ее патогенетические механизмы может быть объяснено, например, что ген ZNF804A, вовлечен в регуляцию множества общих нейровизуальных фенотипических признаков шизофрении и биполярного аффективного расстройства (Hess & Glatt, 2014). В результате молекулярных исследований было обнаружено, что в отделах головного мозга, функция которых нарушена при обоих заболеваниях, происходит предпочтительная экспрессия предрасполагающих аллелей ZNF804A (Guella et al, 2014), которые обладают более низким сродством к еще неидентифицированным ядерным белкам в нервных клетках (Hill and Bray, 2011). Получены данные, что на характер экспрессии гена-кан-

дидата может оказывать влияние синергизм нескольких SNP, а также, что частные полиморфизмы могут управлять активностью удаленных генов посредством дальнедействующих хроматиновых интеракций (Ma et al, 2018).

Теории «эволюционного парадокса» шизофрении

Странность шизофрении как болезни заключается не только в причудливой клинической картине, многообразии вариантов динамики и индивидуальных различий тяжести проявлений и исхода, непредсказуемости риска возникновения и неодинаковой чувствительности к лечению. Ко всему этому добавляется эволюционный парадокс, заключающийся в сохранении болезненности населения разных стран в разное время в пределах 1%. Процент больных постоянен, несмотря на сильную негативную селекцию вследствие естественного отбора, и он довольно быстро восстановился после «искусственной селекции» – избирательного истребления психически больных в нацистской Германии (Fuller Torrey and Yolken, 2010).

Очевидно, что биологическими условиями постоянства распространенности шизофрении, с одной стороны, является естественный отбор и в результате его отсутствие потомства в тяжелых и рано манифестировавших случаях болезни, а с другой – наличие устойчивого патогенного потенциала популяции с восполнением в фенотипическом проявлении новых поколений скрытой предрасполагающей наследственности.

В качестве частных биологических причин устойчивой болезненности шизофренией приводят следующие факты (Doi et al., 2012):

- давление сверху, препятствующее росту болезненности: в среднем больные шизофренией, и особенно мужчины, значительно реже здоровых дают потомство, так как, во-первых, они обычно рано заболевают, страдают более тяжелыми формами болезни, из-за чего перестают быть привлекательными для здоровых женщин, во-вторых, по каким-то еще неизвестным причинам больным шизофренией мужчинам свойственна пониженная фертильность;
- постоянство, поддерживающее болезненность: сохранная способность давать потомство у многих психически больных женщин, которые заболевают позже, чаще болеют периодически с лучшими ремиссиями.
- давление снизу, обуславливающее восстановление патологии: повышенная способность к деторождению у здоровых сестер психически

больных, от которых чаще наследуется шизофрения и расстройства личности шизоидного круга.

В свою очередь, указанные биологические факторы восстановления шизофрении в популяции имеют свои генетические основания. Есть три наиболее убедительные генетические теории поддержания и восстановления числа больных шизофренией в популяции (Doi et al., 2012).

Первая теория – это так называемый полигенный мутационно-селекционный баланс. Ее суть сводится к представлению о том, что в каждом конкретном случае шизофрении является следствием индивидуальной комбинации и взаимного влияния множества генетических вариантов. Они запускают широкий спектр нейрофизиологических процессов, которые, в свою очередь, взаимодействуя друг с другом, подвергаясь влиянию среды, создают оригинальную, присущую конкретному пациенту, клиническую картину шизофрении. Причем в этом случае пациент имеет неповторимый набор вариантов генетических мутаций, наследуемых от родителей и/или появившихся *de novo*, вследствие этого, пациент характеризуется присущей только ему психопатологической картиной расстройств шизофренического круга, и в свою очередь передает по наследству потомству уже другую индивидуальную генетическую матрицу. Она меняется за счет генома второго родителя, сохранения и выпадения тех или иных генетических вариаций обоих родителей, генного взаимодействия. В результате новый набор генетических вариантов по-новому встраивается в патофизиологический процесс и определяет новое проявление фенотипического признака. Эта теория объясняет усиление риска болезни в связи с инбридингом и с внешними, экзогенными факторами – травмой мозга, токсическим воздействием, психогениями. Ею также объясняют довольно равномерное и схожее в разных популяциях соотношение числа лиц шизоидного круга (3-5%), с шизотипическими расстройствами (1,3%) и шизофренией (в пределах 0,7-0,9%) (Doi et al, 2012; Kasckov et al, 2011).

Вторая генетическая теория поддержания постоянства шизофрении в популяции – это комбинированная нуклеарно-митохондриальная модель полигенных мутаций. Суть ее в том, что в этиологии шизофрении принимают участие множественные генетические вариации митохондриальной ДНК, которые по своей частоте превосходят нуклеарные и, в отличие от нуклеарных, наследуются по женской линии. Вместе с тем, порог или риск проявлений болезни в основном определяется гене-

тическими вариациями нуклеарной ДНК. Эта теория объясняет взрыв фенотипических проявлений (возникновение болезни), происходящий вопреки негативной селекции: его источником становятся здоровые женщины-сублинги больных шизофренией, которые являются носителями матрицы болезни (Doi et al., 2012).

Третье объяснение восстановления числа больных шизофренией в популяции – это возникновение *de novo* мутаций. Их появление не только обеспечивает постоянство распространенности шизофрении, но и обуславливает спорадические случаи этого заболевания. Речь идет о таких генетических вариациях, которые не переданы по наследству, а возникли именно у данного индивида. У этих мутаций есть свои особенности: 1) они не прошли эволюционной селекции и поэтому чаще оказываются т.н. «вредными мутациями», способными запустить наиболее тяжелые формы той или иной болезни; 2) они часто локализуются в важных доменах генов развития (Xu et al., 2011; Zhai et al., 2013); 3) они часто представляют собой вариации числа копий (CNV), которые, в отличие от SNP, всегда создают повышенный риск шизофрении (Harrison, 2015). Данная теория объясняет, почему у здоровых родителей, наследственность которых также не отягощена, ребенок может заболеть шизофренией, включая ее злокачественные формы.

Действительно, больше всего новых спонтанных мутаций прослеживается у больных шизофренией без наследственной отягощенности (в т.н. спорадических или ненаследственных случаях) (Xu et al., 2011; Zhai et al., 2013). Их находят в 10% всех спорадических случаев шизофрении, в частности, микроделеции локуса 22q11.2 могут объяснять 1-2% ненаследственных случаев шизофрении (Abbs et al., 2012; Bassett & Chow, 1999; Bassett & Chow, 2008). У таких больных имеются характерные клинические особенности (проявления когнитивного дефицита и легкая задержка умственного развития, плохая переносимость антипсихотиков, необходимость комбинированной терапии и электросудорожной терапии), а также визуализируются структурные изменения головного мозга (уменьшение объема мозга, полимикрогирия, изменения полости пятого желудочка головного мозга). Новые мутации часто обнаруживают в гене ARC (гене активно-регулируемого цитоскелет-ассоциированного протеина, 8q24.3), который определяет нейропластичность, участвует в формировании NMDA-рецептора, а также отвечает за эндоцитоз в AMPA-рецепторе.

Т. о., множество редких малых (затрагивающих одну или несколько пар нуклеотидов) структурных

вариантов и мутаций, в том числе новых, в совокупности определяют этиологию шизофрении и объясняют то, что ей присуща не только наследуемость, но и спорадическое возникновение (Awadalla et al., 2010; Gershon, Alliey-Rodriguez & Liu, 2011; Girard, Xiong, Dion & Rouleau, 2011; Xu et al., 2012; Zhai et al., 2013). К сожалению, до сих пор не ясно, почему именно при шизофрении и расстройствах аутистического спектра *de novo* мутации обнаруживаются так часто. Высказывается мнение, что новообразовавшиеся мутации происходят в горячих точках мутагенеза, ассоциированных с развитием головного мозга, и в тех аллелях, которые экспрессируются в зародышевых линиях (половых клетках) (Abbs et al., 2012).

Современное видение генетической природы шизофрении

В качестве обобщения данных о генетических изменениях при шизофрении следует подчеркнуть, что на нее распространяется следующее правило: «редкая болезнь – один частый аллель, частая болезнь – много редких генетических вариантов». Так, в отличие от относительно редких генетических заболеваний, при которых всегда или часто отмечается один или небольшое число мутаций в одних и тех же генах, при шизофрении имеет место множественные изменения ДНК, затрагивающих разные аллели (Costain and Bassett, 2012; McClellan, Susser and King, 2007).

С шизофренией ассоциированы разнообразные генетические изменения, которые:

1. множественны – их много у каждого отдельного пациента и они рассеяны по геному;
2. несогласованы – могут обнаруживаться или не обнаруживаться у каждого пациента с изучаемым фенотипическим признаком;
3. редкие – каждый по отдельности вариант редко встречается во всей популяции;
4. «малые» – затрагивают одну или несколько пар нуклеотидов, что создает проблему их поиска;
5. часто новые – т.е. образовались у данного индивида, а не переданы по наследству;
6. прослеживаются в нуклеарной и митохондриальной ДНК;
7. локализуются в участках, отвечающих за развитие нервной системы.

В связи с выявлением большого количества разнообразных мутаций, особенно новых, высказывается гипотеза о существовании у больных шизофренией генетической нестабильности (Юров, Ворсанова & Юров, 2014; Abbs et al., 2012; Smith, Bolton & Nguyen, 2010). С одной стороны, существование геномной

нестабильности создает проблему, вызывая различные виды патологии. С другой, когда интенсивность воздействия внешних факторов увеличивается, генетическая нестабильность позволяет продуцировать огромное количество вариаций, из которых естественной селекцией отбираются удачные, которые приспособливают вид к изменившимся условиям. Согласно такому предположению, шизофрения может быть своеобразной расплатой за ускоренную эволюцию человеческой психики.

Важным представляется вопрос о том, как изменения ДНК реализуются в патогенезе шизофрении. В связи с этим необходимо отметить, что частный биологический механизм, закодированный в геноме, реализуется в цепи взаимодействующих физиологических процессов, которые происходят в условиях воздействия внешней среды. На клиническом фасаде мы можем получить или не получить финальное проявление этих взаимодействий, своего рода результирующую реакцию организма (в психиатрии – это поведение). Шизофрения, как и другие болезни, развивается, когда вклад генетических и внешних факторов превышает некий порог (Falconer, 1965; Gordon et al., 2007). Поэтому ошибкой было бы считать, что гены неизбежно экспрессируются в цепи белковых превращений, которые завершаются проявлением фенотипического признака. Наличие генно-фенотипической ассоциации всего лишь подразумевает наличие риска, а не жесткую ответственность гена за конкретное фенотипическое выражение (Ripke et al., 2014).

Более того, по мнению S. Ripke с соавт. (2014), сами по себе генетические вариации не могут объяснить, каким образом они повышает риск шизофрении. Еще более категорично на этот счет высказывается P.J. Harrison (2015): «Даже статистически обоснованная ассоциация гена с фенотипом сама по себе ничего не дает ни функциональному пониманию, ни терапии. Только раскрытие биологии гена и механизма образования риска шизофрении позволит определить потенциал генетической вариации». Вместе с тем открытия генетики показывают ключевые генные сети, вероятные биохимические пути; фокусируют исследования в нейробиологии и психофармакологии; влияют на диагностические парадигмы (например, отдавая приоритет изучению т.н. дименсий или традиционных для отечественной школы психопатологических регистров) (Craddock and Owen, 2010; Harrison, 2015).

В этой связи весьма интересной представляется предложенная N. Craddock и M.J. Owen (2010) ги-

потеза реализации структурных вариантов ДНК посредством кодирования нейрофизиологических механизмов, которые образуют нейронные модули, взаимодействующие с факторами внешней среды. В результате на клиническом фасаде проявляются группы симптомов, имеющие разную степень коморбидности, которые образуют т.н. дименсии психической патологии. Они-то и кладутся в основу современных подходов к диагностике различных психических расстройств.

Еще одна гипотеза патогенеза шизофрении была предложена N. Doi с соавторами (2012). В ней утверждается, что основная этиологическая причина шизофрении – генетическая нестабильность в нуклеарной и митохондриальной ДНК, которая ведет к дисфункции митохондрии, то есть к нарушению тканевого дыхания и возникновению оксидативного стресса. Нарушение клеточного дыхания определяет дефект развития нервных тканей и когнитивные нарушения, а оксидативный стресс провоцирует повышенную активность дофаминовой системы и в результате развитие психотической симптоматики.

Необходимы исследования, направленные на уточнение вклада тех или иных генетических вариантов в патофизиологический процесс. На сегодняшний день «золотым стандартом» исследования в области геномики психических заболеваний является работа A. Sekar и его коллег (2016). Они использовали методики секвенирования генома, анализа экспрессии генов и опыты по выключению найденных генов-кандидатов в экспериментах, с использованием лабораторных животных, чтобы доказать, что локус, содержащий гены компонентов главного комплекса гистосовместимости ассоциирован с шизофренией. Мутации генов, кодирующих компоненты системы комплемента C4A и C4B, приводят к снижению количества синапсов в ЦНС и ветвистости аксонов, что наблюдается при шизофрении (Mirnics, Middleton, Lewis & Levitt, 2001). Оценивая количество копий (CNV) каждого гена, и наличие или отсутствие у человека последовательности, которая модулирует транскрипцию, установлена связь между мутациями и количественным уровнем экспрессии генов C4A и C4B и клинической картиной шизофрении у пациентов. Кроме того, используя технологии выключения генов, были созданы нокаутные мыши по вышеуказанным генам. У этих животных обнаружили статистически значимое снижение нейронных связей между структурами головного мозга, что и позволило окончательно доказать ассоциацию между отдельной генетической мутацией с патофизиологией шизофрении (Sekar et al., 2016).

Актуальным остается вопрос ассоциации между изменениями ДНК и различными клиническими и субклиническими проявлениями шизофрении, а также экспериментальная проверка уже установленных связей между ее патогенетическими звеньями. Уже сейчас отмечается, что мы не имеем данных об ассоциациях мутаций ДНК с классическими крепелиновскими формами шизофрении (Harrison, 2015). До сих пор отсутствуют обнадеживающие результаты использования дименсионального подхода (Uher & Zwickler, 2017). Все еще мало изученными остаются связи генетических полиморфизмов с отдельными частными проявлениями эндогенных психозов. Однако уже к настоящему времени отечественными и зарубежными исследователями сделаны некоторые интересные находки в этом направлении. Так, найдены отдельные генетические ассоциации со случаями раннего начала шизофрении (Пахомова, 2010; Pakhomova, 2011). Получены данные, что полиморфизм гена переносчика серотонина SERT (SLC6A4) связан с нарушением распознавания мимических эмоций при шизофрении, независимым от нейрокогнитивного дефицита, выраженности симптомов и личностной тревожности (Алфимова и соавт., 2014). Отклонения в гене альфа-субъединицы натриевого канала II типа (SCN2A) влияет на общие когнитивные способности и эффективность коры головного мозга у больных шизофренией и их незатронутых братьев (Dickinson et al., 2014). Найдены ассоциации одного из вариантов гена 2',3'-цикло-нуклеотид 3'-фосфодиэстеразы (CNP) с психопатологической симптоматикой, включающей кататонию, депрессию, тревогу, проявления аутизма с нарушением социальных взаимодействий и интереса к окружающему (объединенная в депрессивно-кататонический синдром, схожий с описанием случаев хронической люцидной кататонии) у больных шизофренией, а также при дегенерации аксонов во фронтальном отделе мозолистого тела, полученной в эксперименте у мышей (Nagemeyer, 2012). Ген катехол-О-метилтрансферазы (COMT) связан с проявлениями агрессии при шизофрении (Soyka, 2011). Недавно обнаружена ассоциация одного из вариантов гена мозгового нейротрофического фактора (BDNF) с позитивными психопатологическими симптомами, включающими многие проявления синдрома Кандинского-Клерамбо (симптомы вкладывания и отнятия мыслей, бред воздействия и вербальные галлюцинации) при отсутствии влияния на риск заболеть шизофренией (Колесниченко, Барыльник & Голимбет, 2015; Zhai, 2013). Наконец, недавняя находка – полиморфизм гена компонента комплимента C4 основного комплекса гистосовместимости, белок которого в ЦНС вовлечен в процесс нейронального праунинга, то

есть созревания и роста аксонов нервных клеток, имеет ассоциацию с клинической картиной дезорганизованного мышления (Sekar et.al., 2016). Приведенные данные позволяют высказать предположение о различии генетических основ непосредственного риска возникновения шизофрении и наличия ее частных психопатологических проявлений. В результате будущих молекулярно-генетических исследований мы надеемся получить не просто достоверные клинические маркеры и границы психических расстройств, но в современном смысле определение нозологических форм с ясным пониманием этиологии, патогенеза, эффективных на разных этапах болезни дифференциально-диагностических критериев, надежных патогенетических методов лечения.

По мнению Gregory Costain и Anne S. Bassett (2012), дальнейшее изучение генетических основ психической патологии со временем позволит не только уточнить этиологию и патогенез, но и вывести на новый уровень диагностику и прогноз шизофрении, сделать ее терапию более своевременной, избирательной, индивидуально подобранной и безопасной, улучшить качество профилактических мероприятий и эффективность реабилитации.

В обозримой перспективе совместная работа психиатров, генетиков и нейробиологов позволит лучше систематизировать предмет исследования (например, выбрать наиболее важные составляющие патогенеза, без понимания которых нельзя решить вопрос, что делать с мутациями), оптимизировать проектирование и проведение научных исследований, в том числе клинических испытаний, может открыть новые возможности в разработке средств биологической терапии (в том числе генной) и даже психосоциальных интервенций (Harrison, 2015).

Выводы

Результаты молекулярно-генетических исследований шизофрении последнего десятилетия позволяют сформулировать ряд самых общих выводов:

1. не существует бесспорных и однозначных изменений в определенных локусах ДНК, приводящих к классической клинической картине шизофрении, то есть, нет однозначной генетической причины этой болезни;
2. предрасположенность к заболеванию, его риск увеличивают как множественные неогласованные редкие мутации, переданные по наследству, так и новые мутации, которые отличаются значительным патогенным потенциалом;

3. генетические отклонения проявляются лишь во взаимодействии, которое происходит по внутригеномным и эпигенетическим механизмам, в процессе интеракций биохимических путей экспрессии генов, и, наконец, лишь в результате взаимодействия организма с условиями внешней среды;
4. влияние генетических факторов на возникновение и клиническое развитие шизофрении затруднено из-за трудностей в определении патофизиологических цепей, объясняющих появление того или иного поведенческого признака с точки зрения ассоциации «ген-признак»;
5. очевидной стала бесперспективность дальнейшего сопоставления нейробиологических находок с диагнозом шизофрении или любого другого эндогенного психического расстройства. Скорее всего, в ближайшем будущем это будет объяснено ненадежностью границ диагностических рубрик и вполне возможно тем, что в каждую из них могут оказаться схожие по своему фенотипическому финальному выражению, но совершенно разные по своей природе болезни. В связи с этим новым и перспективным направлением изучения этиологии шизофрении представляется поиск ассоциаций между генетическими полиморфизмами и частными клинико-психопатологическими проявлениями психической патологии, а также с выявленными нейрохимическими нарушениями.

Литература

- Алфимова М. В., Голимбет В. Е., Коровайцева Г. И., Лежейко Т. В., Абрамова Л. И., Аксенова Е. В., & Болгов М. И. (2014). Влияние полиморфизма 5-HTTLPR переносчика серотонина (SLC6A4) на распознавание мимически выражаемых эмоций при шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова*, 1, 42-48. <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/1/031997-7298201417>
- Иванов, М. В., & Незнанов, Н. Г. (2008). *Негативные и когнитивные расстройства при эндогенных психозах: диагностика, клиника, терапия*. Издательство НИПНИ им. В.М. Бехтерева.
- Нутен, М. М., Цихон, С., Шмаель, К., & Ритшель, М. (2013). Генетика шизофрении и биполярного расстройства. В М.Р. Спейчер, С.Е. Антанаракис и А.Г. Мотулски (Ред.), *Генетика человека по Фогелю и Мотулски. Проблемы и подходы*, (4-е издание, с. 828-845).
- Колесниченко, Е. В., Барыльник, Ю. Б., & Голимбет, В. Е. (2015). Влияние гена BDNF на фенотипическую экспрессию параноидной шизофрении. *Социальная и клиническая психиатрия*, 25(2), 45 - 49. <https://psychiatr.ru/magazine/scp/65/853>
- Пахомова, С. А., Коровайцева, Г. И., Мончаковская, М. Ю., Вильянов, В. Б., Фролова, Л. П., Каспаров, С. В., Колесниченко, Е. В., & Голимбет, В. Е. (2010). Молекулярно-генетическое исследование шизофрении с ранним началом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 110(2), с. 66-69. <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2010/2/031997-72982010212>
- Тиганов, А. С., Юров, Ю. Б., Ворсанова, С. Б., & Юров И. Ю. (2012). Нестабильность генома головного мозга: этиология, патогенез и новые биологические маркеры психических болезней. *Вестник РАМН*, 9, 45-53. <https://doi.org/10.15690/vramn.v67i9.406>
- Чистович, А. С. (2007). *Психиатрические этюды*. Алетейя.
- Тэлботт, Д. Э. (2001). *Уроки относительно хронически психически больных, извлеченные начиная с 1955 г.* В Р.Дж. Энсилл, С. Холлидей, Дж. Хигенботтэм (Ред.) Шизофрения. Изучение спектра психозов.
- Юров, И. Ю., Ворсанова, С. Г., & Юров, Ю. Б. (2014). *Геномные и хромосомные болезни центральной нервной системы: молекулярные и цитогенетические аспекты*. Медпрактика-М.
- Abbs, B., Achalia, R. M., Adelufosi, A. O., Aktener, A. Y., Beveridge, N. J., Bhakta, S. G., Blackman, R. K., Bora, E., Byun, M. S., Cabanis, M., Carrion, R., Castellani, C. A., Chow, T. J., Dmitrzak-Weglarz, M., Gayer-Anderson, C., Gomes, F. V., Haut, K., Hori, H., Kantrowitz, J. T., Kishimoto, T., Lee, F. H., Lin, A., Palaniyappan, L., Quan, M., Rubio, M. D., Ruiz de Azúa, S., Sahoo, S., Strauss, G. P., Szczepankiewicz, A., Thompson, A.D., Trotta, A., Tully, L. M., Uchida, H., Velthorst, E., Young, J. W., O'Shea, A., & Delisi, L. E. (2012). The 3rd schizophrenia international research society conference, 14-18 April 2012, Florence, Italy: Summaries of oral sessions. *Schizophrenia Research*, 141(1), 1-24. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.07.024>
- Allen, N. C., Bagade, S., McQueen, M. B., Ioannidis, J. P., Kavvoura, F. K., Khoury, M. J., Tanzi, R. E., & Bertram, L. (2008). Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: The SzGene database, *Nature Genetics*, 40(7), 827-834. <https://doi.org/10.1038/ng.171>
- Awadalla, P., Gauthier, J., Myers, R. A., Casals, F., Hamdan, F. F., Griffing, A. R., Côté, M., Henrion E., Spiegelman, D., Tarabeux, J., Piton, A., Yang,

- Y., Boyko, A., Bustamante, C., Xiong, L., Rapoport, J. L., Addington, A. M., DeLisi, J. L., Krebs, M. O., Joobers, R., Millet, B., Fombonne, E., Mottron, L., Zilvermit, M., Keebler, J., Daoud, H., Marineau, C., Roy-Gagnon, M. H., Dubé, M. P., Eyre-Walker, A., Drapeau, P., Stone, E. A., Lafrenière, R. G., & Rouleau, G. A. (2010). Direct measure of the de novo mutation rate in autism and schizophrenia cohorts. *American Journal of Human Genetics*, 87(3), 316–324. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.07.019>
- Bassett, A. S. & Chow, E. W. C. (1999). 22q11 Deletion Syndrome: A Genetic Subtype of Schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 46(7), 882–891. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(99\)00114-6](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(99)00114-6)
- Bassett, A. S. & Chow E. W. C. (2008). Schizophrenia and 22q11.2 Deletion Syndrome. *Current Psychiatry Reports*, 10(2), 148–157. <https://doi.org/10.1007/s11920-008-0026-1>
- Benros, M. E., Mortensen, P. B., & Eaton, W. W. (2012). Autoimmune diseases and infections as risk factors for schizophrenia. *Annals of the New York Academy of Science*, 1262(1), 56–66. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06638.x>
- Cardno, A. G. & Gottesman, I. I. (2002). Twin studies of schizophrenia: From bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *American Journal of Medical Genetics*, 97(1), pp. 12–17. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(200021\)97:1<12::AID-AJMG3>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(200021)97:1<12::AID-AJMG3>3.0.CO;2-U)
- Chong, H. Y., Teoh, S. L., Bin-Chia Wu, D., Kotirum, S., Chiou, C-F., & Chaiyakunapruk, N. (2016). Global economic burden of schizophrenia: a systematic review. *Neuropsychiatric Disease Treatment*, 2016, 12, 357–373. <https://doi.org/10.2147/NDT.S96649>
- Clifton, N. E., Hannon, E., Harwood, J. C., Di Florio, A., Thomas, K. L., Holmans, P. A., Walters J. T. R., O'Donovan M. C., Owen M. J., Pocklington A. J. & Hall, J. (2019). Dynamic expression of genes associated with schizophrenia and bipolar disorder across development. *Translational Psychiatry*, 9(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0405-x>
- Costain, G. & Bassett, A. S. (2012). Clinical applications of schizophrenia genetics: Genetic diagnosis, risk, and counseling in the molecular era. *The Application of Clinical Genetics*, 5, 1–18. <https://doi.org/10.2147/TACG.S21953>
- Craddock, N. & Owen, M. J. (2010). The Kraepelinian dichotomy – going, going ... but still not done. *British journal of psychiatry*, 196(2), pp. 92–95. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.073429>
- Crow, T. J. (1980). Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. *British journal of psychiatry*, 137, pp. 383–386. <https://doi.org/https://doi.org/10.1192/S0007125000071919>
- Dalman, C., Allebeck, P., Cullberg, J., Grunewald, C., & Köster, M. (1999). Obstetric complications and the risk of schizophrenia: a longitudinal study of a national birth cohort. *Archives of General Psychiatry*, 56(3), 234–240. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.3.234>
- Dickinson, D., Ramsey, M. E., & Gold, J. M. (2007). Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia // *Archives of General Psychiatry*, 64, 532–542. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.5.532>
- Dickinson, D., Straub, R. E., Trampush, J. W., Gao, Y., Feng, N., Xie, B., Shin, J. H., Lim, H. K., Ursini, G., Bigos, K. L., Kolachana, B., Hashimoto, R., Takeda, M., Baum, G. L., Rujescu, D., Callicott, J. H., Hyde, T. M., Berman, K. F., Kleinman, J. E., & Weinberger, D. R. (2014). Differential effects of common variants in SCN2A on general cognitive ability, brain physiology, and messenger RNA expression in schizophrenia cases and control individuals. *JAMA Psychiatry*, 71(6), 647–656. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.157>
- Doi, N., Hoshi, Y., Itokawa, M., Yoshikawa, T., Ichikawa, T., Arai, M., Usui, C., & Tachikawa, H. (2012). Paradox of schizophrenia genetics: Is a paradigm shift occurring? *Behavioral and Brain functions*, 8(1):28. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-8-28>
- Ey, H., Bernard, P., & Brisset, C. (2010). *Manuel de Psychiatrie*. Masson.
- Falconer, D. S. (1965). The inheritance of liability to certain disease, estimated from the incidence among relatives, *Annals of Human Genetics*, 29 (1), 51–76. <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.1965.tb00500.x>
- Fleischhacker, W. W., Arango, C., Arteel, P., Barnes, T. R., Carpenter, W., Duckworth, K., Galderisi, S., Halpern, L., Knapp, M., Marder, S., R., Moller, M., Sartorius, N., & Woodruff, P. (2014). Schizophrenia – time to commit to policy change. *Schizophrenia Bulletin*, 40(3), 165–194. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu006>
- Foussias, G. & Remington, G. (2010) Negative Symptoms in Schizophrenia: Avolition and Occam's Razor. *Schizophrenia Bulletin*, 36(2), 359–369. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn094>
- Franzek, E. & Beckmann, H. (1998). Different genetic background of schizophrenia spectrum psychoses: a twin study. *American Journal of Psychiatry*, 155 (1), pp. 76–83. DOI: 10.1176/ajp.155.1.76
- Fuller Torrey, E. & Yolken, R. H. (2010). Psychiatric genocide: Nazi attempts to eradicate schizophrenia, *Schizophrenia Bulletin*, 36(1), 26–32. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp097>
- Gershon, E. S., Alliey-Rodriguez, N., & Liu, C. (2011). After GWAS: Searching for genetic risk for schizophrenia and bipolar disorder, *American Journal of Psychiatry*, 168(3), 253–256. <https://doi.org/https://doi.org/10.1093/ajp.155.1.76>

- org/10.1176/appi.ajp.2010.10091340
- Girard, S. L., Xiong, L., Dion, P. A., & Rouleau, G. A. (2011). Where are the missing pieces of the schizophrenia genetics puzzle? *Current Opinion in Genetics & Development*, 21(3), 310–316. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2011.01.001>
- Gordon, E., Liddell, B. J., Brown, K. J., Bryant, R., Clark, C. R., Das, P., Dobson-Stone, C., Falconer, E., Felmingham, K., Flynn, G., Gatt, J. M., Harris, A., Hermens, D. F., Hopkinson, P. J., Kemp, A. H., Kuan, S. A., Lazzaro, I., Moyle, J., Paul, R. H., Rennie, C. J., Schofield, P., Whitford, T., & Williams, L. M. (2007). Integrating objective gene-brain-behavior markers of psychiatric disorders, *Journal of Integrative Neuroscience*, 6(1), 1–34. <https://doi.org/10.1142/S0219635207001465>
- Guella, I., Sequeira, A., Rollins, B., Morgan L., Myers, R. M., Watson, S. J., Akil, H., Bunney, W. E., Delisi, L. E., Byerley, W., & Vawter, M. P. (2014). Evidence of allelic imbalance in the schizophrenia susceptibility gene ZNF804A in human dorsolateral prefrontal cortex. *Schizophrenia Research*, 152(1), 111–116. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.11.021>
- Hagemeyer, N., Goebels, S., Pariol, S., Kästner, A., Hofer, S., Begemann, M., Gerwig, U. C., Boretius, S., Wieser, G. L., Ronnenberg, A., Gurvich, A., Heckers, S. H., Frahm, J., Nave, K. A., & Ehrenreich, H. (2012). A myelin gene causative of a catatonia-depression syndrome upon aging. *EMBO Molecular Medicine*, 4(6), 528–539. <https://doi.org/10.1002/emmm.201200230>
- Harrison, P. J. (2015). Recent genetic findings in schizophrenia and their therapeutic relevance. *Journal of Psychopharmacology*, 29(2), 85–96. <https://doi.org/10.1177/0269881114553647>
- Harvey, P. D., Heaton, R. K., Carpenter, W. T., Green M. F., Gold J. M., & Schoenbaum M. (2012). Diagnosis of schizophrenia: Consistency across information sources and stability of the condition, *Schizophrenia Research*, 140(1-3), 9–14. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.03.026>
- Hess, J. L. & Glatt, S. J. (2014). How might ZNF804A variants influence risk for schizophrenia and bipolar disorder? A literature review, synthesis, and bioinformatic analysis. *American Journal of Medical Genetics, part B. Neuropsychiatric Genetics*, 165B(1), pp.28–40. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32207>
- Hill, M. J. & Bray, N. J. (2011). Allelic differences in nuclear protein binding at a genome-wide significant risk variant for schizophrenia in ZNF804A. *Molecular Psychiatry*, 16(8), 787–789. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.21>
- Huo, Y., Li, S., Liu, J., Li, X., & Luo, X-J. (2019). Functional genomics reveal gene regulatory mechanisms underlying schizophrenia risk. *Nature Communications*. 10. 670. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08666-4>
- Johnson, E. C., Border, R., Melroy-Greif, W. E., de Leeuw, C., Ehringer, M. A., & Keller, M. C. (2017). No evidence that schizophrenia candidate genes are more associated with schizophrenia than non-candidate genes. *Biological Psychiatry*. 82(10), 702–708. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.06.033>
- Kasckov, J., Felmet, K., & Zisook, S. (2011). Managing suicide risk in patients with schizophrenia. *CNS Drugs*, 25(2), 129–143. <https://doi.org/10.2165/11586450-000000000-00000>
- Keller, M. C. & Miller, G. (2006). Resolving the paradox of common, harmful, heritable mental disorders: which evolutionary genetic models work best? *Behavioral and Brain Sciences*, 29(4), 385–404. <https://doi.org/10.1017/S0140525X06009095>
- Kendler, K. S. (2015). A joint history of the nature of genetic variation and the nature of schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 20, pp. 77–83. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.94>
- Levine, J. (2013). Risk loci with shared effects on major psychiatric disorders. *Lancet*, 382(9889), p. 307. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61632-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61632-3)
- Lichtenstein, P., Yip, B. H., Bjork, C., Pawitan, Y., Cannon, T. D., Sullivan, P. F., & Hultman, C. M. (2009). Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet*, 373(9659), 234–239. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60072-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60072-6)
- Loh, P-R., Bhatia, G., Gusev, A., Finucane, H. K., Bulik-Sullivan, B. K., Pollack, S. J.; Schizophrenia Working Group of Psychiatric Genomics Consortium, de Candia, T. R., Lee, S. H., Wray, N. R., Kendler, K. S., O'Donovan, M. C., Neale, B. M., Patterson, N., & Price, A. L. (2015). Contrasting genetic architectures of schizophrenia and other complex diseases using fast variance-components analysis. *Nature Genetics*, 47(12), pp.1385–1392. <https://doi.org/10.1038/ng.3431>
- Ma, C., Gu, C., Huo, Y., Li, X., & Luo, X-J. (2018) The integrated landscape of causal genes and pathways in schizophrenia. *Translational Psychiatry*, 8, 67. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0114-x>
- McClellan, J. M., Susser, E., & King, M. C. (2007). Schizophrenia: A common disease caused by multiple rare alleles. *The British Journal of Psychiatry: the journal of mental science*, 190, 194–199. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.106.025585>
- Messias, E., Chen, C-Y., & Eaton, W. W. (2007). Epidemiology of Schizophrenia: Review of Findings and Myths. *Psychiatric Clinic in North America*, 30, 323–338. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2007.04.007>
- Mirnics, K., Middleton, F. A., Lewis, D. A., Levitt, P. (2001). Analysis of complex brain disorders with

- gene expression microarrays: Schizophrenia as a disease of the synapse. *Trends Neurosciences*, 24, pp. 479–486. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(00\)01862-2](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(00)01862-2)
- Need, A. C. & Goldstein, D. B. (2009). Next generation disparities in human genomics: Concerns and remedies. *Trends in Genetics*, 25(11), 489–494. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2009.09.012>
- Pakhomova, S. A., Korovaitseva, G. I., Monchakovskaya, M. Yu., Vilyanov, V. B., Frolova, L. P., Kasparov, S. V., Kolesnichenko, E. V., & Golimbet, V. E. (2011). Molecular genetic studies of early-onset schizophrenia. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 41(5), 532–535. <https://doi.org/10.1007/s11055-011-9450-5>
- Ripke, S., Neale, B. M., Corvin, A., Walters, J. TR., Farh, K.-H., Holmans, P. A, ... & O'Donovan Michael C. (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium). (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511, 421–427. <https://doi.org/10.1038/nature13595>
- Sekar, A., Bialas, A. R., de Rivera, H., Davis, A., Hammond, T. R., Kamitaki, N., Tooley, K., Presumey, J., Baum, M., Van Doren, V., Genovese, G., Rose, S. A., Handsaker, R. E. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Daly, M. J., Carroll, M. C., Stevens, B., McCarroll, S. A. (2016). Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature*, 530(7589), 177–183. <https://doi.org/10.1038/nature16549>
- Smith, C. L., Bolton, A., & Nguyen, G. (2010). Genomic and epigenomic instability, fragile sites, schizophrenia and autism. *Current Genomics*, 11(6), 447–469. <https://doi.org/10.2174/138920210793176001>
- Soyka, M. (2011). Neurobiology of aggression and violence in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 37(5), 913–920. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr103>
- Sullivan, P. F., Kendler, K. S., & Neale, M. C. (2003). Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Archives of General Psychiatry*, 60(12), 1187–1192. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.12.1187>
- Thibaut, F. (2006). Schizophrenia: An example of complex genetic disease. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 7, 194–197. <https://doi.org/10.1080/15622970600994313>
- Tsai, S.-J. (2018) Critical Issues in BDNF Val66Met Genetic Studies of Neuropsychiatric Disorders. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 11, 156. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00156>
- Uher, R. & Zwickler, A. (2017). Этиология в психиатрии: обзор вопросов полигенных и средовых факторов в развитии психических расстройств. *World Psychiatry*, 16(2), 121–129. Retrieved from <http://psychiatr.ru/magazine/wpa/91/1228>
- Valencia, M., Fresan, A., Barak, Y., Juárez F., Escamilla R., & Saracco R. (2015). Predicting functional remission in patients with schizophrenia: a cross-sectional study of symptomatic remission, psychosocial remission, functioning, and clinical outcome. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 11, 2339–2348. <https://doi.org/10.2147/NDT.S87335>
- Walsh, T., McClellan, J. M., McCarthy, S. E., Addington, A. M., Pierce, S. B., Cooper, G. M., Nord, A. S., Kusenda, M., Malhotra, D., Bhandari, A., Stray, S. M., Rippey, C. F., Roccanova, P., Makarov, V., Lakshmi, B., Findling, R. L., Sikich, L., Stromberg, T., Merriman, B., Gogtay, N., Butler, P., Eckstrand, K., Noory, L., Gochman, P., Long, R., Chen, Z., Davis, S., Baker, C., Eichler, E. E., Meltzer, P. S., Nelson, S. F., Singleton, A. B., Lee, M. K., Rapoport, J. L., King, M. C., & Sebat, J. (2008). Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia. *Science*, 320(5875), 539–543. <https://doi.org/10.1126/science.1155174>
- Wray, N. R. & Gottesman, I. I. (2012). Using summary data from the Danish national registers to estimate heritabilities for schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Frontiers in Genetics*, 3(118), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fgene.2012.00118>
- Xu, B., Ionita-Laza, I., Roos, J. L., Boone, B., Woodrick, S., Sun, Y., Levy, S., Gogos, J. A., & Karayiorgou, M. (2012). De novo gene mutations highlight patterns of genetic and neural complexity in schizophrenia. *Nature Genetics*, 44(12), 1365–1369. <https://doi.org/10.1038/ng.2446>
- Xu, B., Roos, J. L., Dexheimer, P., Boone, B., Plummer, B., Levy, S., Gogos, J. A., & Karayiorgou, M. (2011). Exome sequencing supports a de novo mutational paradigm for schizophrenia. *Nature Genetics*, 43(9), 864–868. <https://doi.org/10.1038/ng.902>
- Zhai, J., Yu, Q., Chen, M., Gao, Y., Zhang, Q., Li, J., Wang, K., Ji, F., Su, Z., Li, W., Li, X., & Qiao, J. (2013). Association of the brain-derived neurotrophic factor gene G196A rs6265 polymorphisms and the cognitive function and clinical symptoms of schizophrenia. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 6(8), 1617–1623. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3726978/pdf/ijcep0006-1617.pdf>

Problems of Genetic Prerequisites of Schizophrenia - Data of Molecular Genetic Researches

Aleksandr M. Reznik

*Moscow University of Food Production
11 Volokolamskoe highway, Moscow, 125080, Russian Federation
E-mail: a.m.reznik1969@gmail.com*

Georgy P. Kostyuk

*Psychiatric Clinical Hospital № 1 named after N.A. Alexseev
of Department of Healthcare of Moscow
2, Zagorodnoe shosse, Moscow, 115191, Russian Federation
Moscow University of Food Production
11 Volokolamskoe highway, Moscow, 125080, Russian Federation
E-mail: kgr@yandex.ru*

Anna Y. Morozova

*National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology named after V.P. Serbskiy
23, Kropotkinsky pereulok, Moscow, 119034, Russian Federation
E-mail: hakurate77@gmail.com*

Natalia V. Zakharova

*Psychiatric Clinical Hospital № 1 named after N.A. Alexseev
of Department of Healthcare of Moscow
2, Zagorodnoe shosse, Moscow, 115191, Russian Federation
E-mail: nataliza80@gmail.com*

Article contains the review of a number of molecular genetic researches of schizophrenia of the last years in which some problems of her genetic prerequisites are tracked. In article theories of constancy of schizophrenia are presented to populations. Main types of genetic deviations which are associated with the diagnosis of schizophrenia are described. In work the difficulties of interpretation of results which have arisen in the course of researches are lit, the lack of knowledge of mechanisms of an expression of the genes associated with schizophrenia, need of joint studying of genomic variations and the related neurophysiological mechanisms, search of associations with private phenotypical manifestations (psychopathological symptoms and syndromes) and their combinations is noted. It is noted that the search for gene-phenotypic associations is still carried out without taking into account the clinical and psychopathological variability of schizophrenia and related disorders. The prospects of studying the genetic variants associated with frequent phenotypic manifestations (psychopathological symptoms, syndromes and types of clinical course), as well as a variety of clinical pictures of psychoses, which, as a rule, are a reflection of the general etiology and pathogenetic consequences of these disorders, are substantiated.

Keywords: schizophrenia; genetic prerequisites; psychopathological symptoms; molecular genetic researches

References

- Alfimova, M. V., Golimbet, V. E., Korovaitseva, G. I., Lezheiko, T. V., Abramova, L. I., Aksenova, E. V., & Bolgov, M. I. (2014). Effect of 5-HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter (SLC6A4) on the recognition of mimicry emotions in schizophrenia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. Korsakova* [Journal of Neurology and Psychiatry after Korsakov], 1, 42-48. <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/1/031997-7298201417>
- Ivanov, M.V. & Neznanov, N.G. (2008). *Negativnye i kognitivnye rasstrojstva pri endogennyh psihozah: diagnostika, klinika, terapiya* [Negative and

- cognitive disorders in endogenous psychoses: diagnostics, clinic, therapy]. Izdatel'stvo NIPNI im. V.M. Bekhtereva.
- Nuten, M. M., Cikhon, S., Shmael, K., & Ritshel, M. (2013). *Genetika shizofrenii i bipolyarnogo rasstrojstva* [Genetics of schizophrenia and bipolar disorder]. In M.R. Speicher S.E. Antanarakis and A.G. Motulsky (Ed.), Human genetics according to Vogel and Motulsky. Problems and Approaches, (4th edition, pp. 828–845).
- Kolesnichenko, E. V., Baryl'nik, Yu. B., & Golymbet, V. E. (2015). The effect of the BDNF gene on the phenotypic expression of paranoid schizophrenia. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya* [Social and Clinical Psychiatry], 25(2), 45–49. <https://psychiatr.ru/magazine/scp/65/853>
- Pakhomova, S. A., Korovaitseva, G. I., Monchakovskaya, M. Yu., Villanov, V. B., Frolova, L. P., Kasparov, S. V., Kolesnichenko, E. V., & Golimbet, V. E. (2010). Molecular genetic study of schizophrenia with an early onset. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. Korsakova* [Journal of Neurology and Psychiatry after Korsakov], 110(2), 66–69. <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova/2010/2/031997-72982010212>
- Tiganov, A. S., Yurov, Yu. B., Vorsanova, S. B., & Yurov I. Yu. (2012). Brain genome instability: etiology, pathogenesis, and new biological markers of mental illness. *Vestnik RAMN* [Bulletin of RAMS], 9, 45–53. <https://doi.org/10.15690/vramn.v67i9.406>
- Chistovich, A. S. (2007). Psihiatricheskie etyudy. [Psychiatric studies]. Aletheia
- Talbott, J. A. (2001). *Uroki otnositel'no hronicheskoi psikhicheskoi bol'nyh, izvlechenyye nachinaya s 1955* [Lessons from chronically mentally ill patients, learned since 1955] In Ensill, R.J., Holliday, S., Higenbottam, J. (Ed.) Schizophrenia. The study of the spectrum of psychoses. Medicine.
- Yurov, I. Yu., Vorsanova, S. G., & Yurov, Yu. B. (2014). *Genomnye i hromosomnye bolezni central'noj nervnoj sistemy: molekulyarnye i citogeneticheskie aspekty* [Genomic and chromosomal diseases of the central nervous system: molecular and cytogenetic aspects]. Medpraktika-M
- Abbs, B., Acharia, R. M., Adelufosi, A. O., Aktener, A. Y., Beveridge, N. J., Bhakta, S. G., Blackman, R. K., Bora, E., Byun, M. S., Cabanis, M., Carrion, R., Castellani, C. A., Chow, T. J., Dmitrzak-Weglarz, M., Gayer-Anderson, C., Gomes, F. V., Haut, K., Hori, H., Kantrowitz, J. T., Kishimoto, T., Lee, F. H., Lin, A., Palaniyappan, L., Quan, M., Rubio, M. D., Ruiz de Azúa, S., Sahoo, S., Strauss, G. P., Szczepankiewicz, A., Thompson, A.D., Trotta, A., Tully, L. M., Uchida, H., Velthorst, E., Young, J. W., O'Shea, A., & Delisi, L. E. (2012). The 3rd schizophrenia international research society conference, 14–18 April 2012, Florence, Italy: Summaries of oral sessions. *Schizophrenia Research*, 141(1), 1–24. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.07.024>
- Allen, N. C., Bagade, S., McQueen, M. B., Ioannidis, J. P., Kavvoura, F. K., Khoury, M. J., Tanzi, R. E., & Bertram, L. (2008). Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: The SzGene database, *Nature Genetics*, 40(7), 827–834. <https://doi.org/10.1038/ng.171>
- Awadalla, P., Gauthier, J., Myers, R. A., Casals, F., Hamdan, F. F., Griffing, A. R., Côté, M., Henrion E., Spiegelman, D., Tarabeux, J., Piton, A., Yang, Y., Boyko, A., Bustamante, C., Xiong, L., Rapoport, J. L., Addington, A. M., DeLisi, J. L., Krebs, M. O., Joobor, R., Millet, B., Fombonne, E., Mottron, L., Zilvermit, M., Keebler, J., Daoud, H., Marineau, C., Roy-Gagnon, M. H., Dubé, M. P., Eyre-Walker, A., Drapeau, P., Stone, E. A., Lafrenière, R. G., & Rouleau, G. A. (2010). Direct measure of the de novo mutation rate in autism and schizophrenia cohorts. *American Journal of Human Genetics*, 87(3), 316–324. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.07.019>
- Bassett, A. S. & Chow, E. W. C. (1999). 22q11 Deletion Syndrome: A Genetic Subtype of Schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 46(7), 882–891. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(99\)00114-6](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(99)00114-6)
- Bassett, A. S. & Chow E. W. C. (2008). Schizophrenia and 22q11.2 Deletion Syndrome. *Current Psychiatry Reports*, 10(2), 148–157. <https://doi.org/10.1007/s11920-008-0026-1>
- Benros, M. E., Mortensen, P. B., & Eaton, W. W. (2012). Autoimmune diseases and infections as risk factors for schizophrenia. *Annals of the New York Academy of Science*, 1262(1), 56–66. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06638.x>
- Cardno, A. G. & Gottesman, I. I. (2002). Twin studies of schizophrenia: From bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *American Journal of Medical Genetics*, 97(1), pp. 12–17. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(200021\)97:1<12::AID-AJMG3>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(200021)97:1<12::AID-AJMG3>3.0.CO;2-U)
- Chong, H. Y., Teoh, S. L., Bin-Chia Wu, D., Kotirum, S., Chiou, C-F., & Chaiyakunapruk, N. (2016). Global economic burden of schizophrenia: a systematic review. *Neuropsychiatric Disease Treatment*, 2016, 12, 357–373. <https://doi.org/10.2147/NDT.S96649>
- Clifton, N. E., Hannon, E., Harwood, J. C., Di Florio, A., Thomas, K. L., Holmans, P. A., Walters J. T. R., O'Donovan M. C., Owen M. J., Pocklington A. J. & Hall, J. (2019). Dynamic expression of genes associated with schizophrenia and bipolar disorder across development. *Translational Psychiatry*, 9(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0405-x>
- Costain, G. & Bassett, A. S. (2012). Clinical applications

- of schizophrenia genetics: Genetic diagnosis, risk, and counseling in the molecular era. *The Application of Clinical Genetics*, 5, 1–18. <https://doi.org/10.2147/TACG.S21953>
- Craddock, N. & Owen, M. J. (2010). The Kraepelinian dichotomy – going, going ... but still not done. *British journal of psychiatry*, 196(2), pp. 92–95. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.073429>
- Crow, T. J. (1980). Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. *British journal of psychiatry*, 137, pp. 383–386. <https://doi.org/10.1192/S0007125000071919>
- Dalman, C., Allebeck, P., Cullberg, J., Grunewald, C., & Köster, M. (1999). Obstetric complications and the risk of schizophrenia: a longitudinal study of a national birth cohort. *Archives of General Psychiatry*, 56(3), 234–240. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.3.234>
- Dickinson, D., Ramsey, M. E., & Gold, J. M. (2007). Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia // *Archives of General Psychiatry*, 64, 532–542. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.5.532>
- Dickinson, D., Straub, R. E., Trampush, J. W., Gao, Y., Feng, N., Xie, B., Shin, J. H., Lim, H. K., Ursini, G., Bigos, K. L., Kolachana, B., Hashimoto, R., Takeda, M., Baum, G. L., Rujescu, D., Callicott, J. H., Hyde, T. M., Berman, K. F., Kleinman, J. E., & Weinberger, D. R. (2014). Differential effects of common variants in SCN2A on general cognitive ability, brain physiology, and messenger RNA expression in schizophrenia cases and control individuals. *JAMA Psychiatry*, 71(6), 647–656. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.157>
- Doi, N., Hoshi, Y., Itokawa, M., Yoshikawa, T., Ichikawa, T., Arai, M., Usui, C., & Tachikawa, H. (2012). Paradox of schizophrenia genetics: Is a paradigm shift occurring? *Behavioral and Brain functions*, 8(1):28. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-8-28>
- Ey, H., Bernard, P., & Brisset, C. (2010). *Manuel de Psychiatrie*. Masson.
- Falconer, D. S. (1965). The inheritance of liability to certain disease, estimated from the incidence among relatives, *Annals of Human Genetics*, 29 (1), 51–76. <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.1965.tb00500.x>
- Fleischhacker, W. W., Arango, C., Arteel, P., Barnes, T. R., Carpenter, W., Duckworth, K., Galderisi, S., Halpern, L., Knapp, M., Marder, S., R., Moller, M., Sartorius, N., & Woodruff, P. (2014). Schizophrenia – time to commit to policy change. *Schizophrenia Bulletin*, 40(3), 165–194. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu006>
- Foussias, G. & Remington, G. (2010) Negative Symptoms in Schizophrenia: Avolition and Occam's Razor. *Schizophrenia Bulletin*, 36(2), 359–369. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn094>
- Franzek, E. & Beckmann, H. (1998). Different genetic background of schizophrenia spectrum psychoses: a twin study. *American Journal of Psychiatry*, 155 (1), pp. 76–83. DOI: 10.1176/ajp.155.1.76
- Fuller Torrey, E. & Yolken, R. H. (2010). Psychiatric genocide: Nazi attempts to eradicate schizophrenia, *Schizophrenia Bulletin*, 36(1), 26–32. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp097>
- Gershon, E. S., Alliey-Rodriguez, N., & Liu, C. (2011). After GWAS: Searching for genetic risk for schizophrenia and bipolar disorder, *American Journal of Psychiatry*, 168(3), 253–256. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10091340>
- Girard, S. L., Xiong, L., Dion, P. A., & Rouleau, G. A. (2011). Where are the missing pieces of the schizophrenia genetics puzzle? *Current Opinion in Genetics & Development*, 21(3), 310–316. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2011.01.001>
- Gordon, E., Liddell, B. J., Brown, K. J., Bryant, R., Clark, C. R., Das, P., Dobson-Stone, C., Falconer, E., Felmingham, K., Flynn, G., Gatt, J. M., Harris, A., Hermens, D. F., Hopkinson, P. J., Kemp, A. H., Kuan, S. A., Lazzaro, I., Moyle, J., Paul, R. H., Rennie, C. J., Schofield, P., Whitford, T., & Williams, L. M. (2007). Integrating objective gene-brain-behavior markers of psychiatric disorders, *Journal of Integrative Neuroscience*, 6(1), 1–34. <https://doi.org/10.1142/S0219635207001465>
- Guella, I., Sequeira, A., Rollins, B., Morgan L., Myers, R. M., Watson, S. J., Akil, H., Bunney, W. E., Delisi, L. E., Byerley, W., & Vawter, M. P. (2014). Evidence of allelic imbalance in the schizophrenia susceptibility gene ZNF804A in human dorsolateral prefrontal cortex. *Schizophrenia Research*, 152(1), 111–116. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.11.021>
- Hagemeyer, N., Goebbels, S., Pariol, S., Kästner, A., Hofer, S., Begemann, M., Gerwig, U. C., Boretius, S., Wieser, G. L., Ronnenberg, A., Gurvich, A., Heckers, S. H., Frahm, J., Nave, K. A., & Ehrenreich, H. (2012). A myelin gene causative of a catatonia-depression syndrome upon aging. *EMBO Molecular Medicine*, 4(6), 528–539. <https://doi.org/10.1002/emmm.201200230>
- Harrison, P. J. (2015). Recent genetic findings in schizophrenia and their therapeutic relevance. *Journal of Psychopharmacology*, 29(2), 85–96. <https://doi.org/10.1177/0269881114553647>
- Harvey, P. D., Heaton, R. K., Carpenter, W. T., Green M. F., Gold J. M., & Schoenbaum M. (2012). Diagnosis of schizophrenia: Consistency across information sources and stability of the condition, *Schizophrenia Research*, 140(1-3), 9–14. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.03.026>
- Hess, J. L. & Glatt, S. J. (2014). How might ZNF804A

- variants influence risk for schizophrenia and bipolar disorder? A literature review, synthesis, and bioinformatic analysis. *American Journal of Medical Genetics, part B. Neuropsychiatric Genetics*, 165B(1), pp.28–40. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32207>
- Hill, M. J. & Bray, N. J. (2011). Allelic differences in nuclear protein binding at a genome-wide significant risk variant for schizophrenia in ZNF804A. *Molecular Psychiatry*, 16(8), 787–789. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.21>
- Huo, Y., Li, S., Liu, J., Li, X., & Luo, X-J. (2019). Functional genomics reveal gene regulatory mechanisms underlying schizophrenia risk. *Nature Communications*. 10. 670. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08666-4>
- Johnson, E. C., Border, R., Melroy-Greif, W. E., de Leeuw, C., Ehringer, M. A., & Keller, M. C. (2017). No evidence that schizophrenia candidate genes are more associated with schizophrenia than non-candidate genes. *Biological Psychiatry*. 82(10), 702–708. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.06.033>
- Kasckov, J., Felmet, K., & Zisook, S. (2011). Managing suicide risk in patients with schizophrenia. *CNS Drugs*, 25(2), 129–143. <https://doi.org/10.2165/11586450-000000000-00000>
- Keller, M. C. & Miller, G. (2006). Resolving the paradox of common, harmful, heritable mental disorders: which evolutionary genetic models work best? *Behavioral and Brain Sciences*, 29(4), 385–404. <https://doi.org/10.1017/S0140525X06009095>
- Kendler, K. S. (2015). A joint history of the nature of genetic variation and the nature of schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 20, pp. 77–83. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.94>
- Levine, J. (2013). Risk loci with shared effects on major psychiatric disorders. *Lancet*, 382(9889), p. 307. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61632-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61632-3)
- Lichtenstein, P., Yip, B. H., Bjork, C., Pawitan, Y., Cannon, T. D., Sullivan, P. F., & Hultman, C. M. (2009). Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet*, 373(9659), 234–239. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60072-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60072-6)
- Loh, P-R., Bhatia, G., Gusev, A., Finucane, H. K., Bulik-Sullivan, B. K., Pollack, S. J.; Schizophrenia Working Group of Psychiatric Genomics Consortium, de Candia, T. R., Lee, S. H., Wray, N. R., Kendler, K. S., O'Donovan, M. C., Neale, B. M., Patterson, N., & Price, A. L. (2015). Contrasting genetic architectures of schizophrenia and other complex diseases using fast variance-components analysis. *Nature Genetics*, 47(12), pp.1385–1392. <https://doi.org/10.1038/ng.3431>
- Ma, C., Gu, C., Huo, Y., Li, X., & Luo, X-J. (2018) The integrated landscape of causal genes and pathways in schizophrenia. *Translational Psychiatry*, 8, 67. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0114-x>
- McClellan, J. M., Susser, E., & King, M. C. (2007). Schizophrenia: A common disease caused by multiple rare alleles. *The British Journal of Psychiatry: the journal of mental science*, 190, 194–199. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.106.025585>
- Messias, E., Chen, C-Y., & Eaton, W. W. (2007). Epidemiology of Schizophrenia: Review of Findings and Myths. *Psychiatric Clinic in North America*, 30, 323–338. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2007.04.007>
- Mirnics, K., Middleton, F. A., Lewis, D. A., Levitt, P. (2001). Analysis of complex brain disorders with gene expression microarrays: Schizophrenia as a disease of the synapse. *Trends Neurosciences*, 24, pp. 479–486. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(00\)01862-2](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(00)01862-2)
- Need, A. C. & Goldstein, D. B. (2009). Next generation disparities in human genomics: Concerns and remedies. *Trends in Genetics*, 25(11), 489–494. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2009.09.012>
- Pakhomova, S.A., Korovaitseva, G.I., Monchakovskaya, M. Yu., Vilyanov, V. B., Frolova, L. P., Kasparov, S. V., Kolesnichenko, E. V., & Golimbet, V. E. (2011). Molecular genetic studies of early-onset schizophrenia. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 41(5), 532–535. <https://doi.org/10.1007/s11055-011-9450-5>
- Ripke, S., Neale, B. M., Corvin, A., Walters, J. TR., Farh, K.-H., Holmans, P. A, ... & O'Donovan Michael C. (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium). (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511, 421–427. <https://doi.org/10.1038/nature13595>
- Sekar, A., Bialas, A. R., de Rivera, H., Davis, A., Hammond, T. R., Kamitaki, N., Tooley, K., Presumey, J., Baum, M., Van Doren, V., Genovese, G., Rose, S. A., Handsaker, R. E. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Daly, M. J., Carroll, M. C., Stevens, B., McCarroll, S. A. (2016). Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature*, 530(7589), 177–183. <https://doi.org/10.1038/nature16549>
- Smith, C.L., Bolton, A., & Nguyen, G. (2010). Genomic and epigenomic instability, fragile sites, schizophrenia and autism. *Current Genomics*, 11(6), 447–469. <https://doi.org/10.2174/138920210793176001>
- Soyka, M. (2011). Neurobiology of aggression and violence in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 37(5), 913–920. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr103>
- Sullivan, P. F., Kendler, K. S., & Neale, M. C. (2003). Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Archives of*

- General Psychiatry*, 60(12), 1187–1192. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.12.1187>
- Thibaut, F. (2006). Schizophrenia: An example of complex genetic disease. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 7, 194–197. <https://doi.org/10.1080/15622970600994313>
- Tsai, S.-J. (2018) Critical Issues in BDNF Val66Met Genetic Studies of Neuropsychiatric Disorders. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 11, 156. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00156>
- Uher, R. & Zwickler, A. (2017). Этиология в психиатрии: обзор вопросов полигенных и средовых факторов в развитии психических расстройств. *World Psychiatry*, 16(2), 121–129. Retrieved from <http://psychiatr.ru/magazine/wpa/91/1228>
- Valencia, M., Fresan, A., Barak, Y., Juárez F., Escamilla R., & Saracco R. (2015). Predicting functional remission in patients with schizophrenia: a cross-sectional study of symptomatic remission, psychosocial remission, functioning, and clinical outcome. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 11, 2339–2348. <https://doi.org/10.2147/NDT.S87335>
- Walsh, T., McClellan, J. M., McCarthy, S. E., Addington, A. M., Pierce, S. B., Cooper, G. M., Nord, A. S., Kusenda, M., Malhotra, D., Bhandari, A., Stray, S. M., Rippey, C. F., Roccanova, P., Makarov, V., Lakshmi, B., Findling, R. L., Sikich, L., Stromberg, T., Merriman, B., Gogtay, N., Butler, P., Eckstrand, K., Noory, L., Gochman, P., Long, R., Chen, Z., Davis, S., Baker, C., Eichler, E. E., Meltzer, P. S., Nelson, S. F., Singleton, A. B., Lee, M. K., Rapoport, J. L., King, M. C., & Sebat, J. (2008). Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia. *Science*, 320(5875), 539–543. <https://doi.org/10.1126/science.1155174>
- Wray, N. R. & Gottesman, I. I. (2012). Using summary data from the Danish national registers to estimate heritabilities for schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Frontiers in Genetics*, 3(118), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fgene.2012.00118>
- Xu, B., Ionita-Laza, I., Roos, J.L., Boone, B., Woodrick, S., Sun, Y., Levy, S., Gogos, J.A., & Karayiorgou, M. (2012). De novo gene mutations highlight patterns of genetic and neural complexity in schizophrenia. *Nature Genetics*, 44(12), 1365–1369. <https://doi.org/10.1038/ng.2446>
- Xu, B., Roos, J. L., Dexheimer, P., Boone, B., Plummer, B., Levy, S., Gogos, J.A., & Karayiorgou, M. (2011). Exome sequencing supports a de novo mutational paradigm for schizophrenia. *Nature Genetics*, 43(9), 864–868. <https://doi.org/10.1038/ng.902>
- Zhai, J., Yu, Q., Chen, M., Gao, Y., Zhang, Q., Li, J., Wang, K., Ji, F., Su, Z., Li, W., Li, X., & Qiao, J. (2013). Association of the brain-derived neurotrophic factor gene G196A rs6265 polymorphisms and the cognitive function and clinical symptoms of schizophrenia. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 6(8), 1617–1623. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3726978/pdf/ijcep0006-1617.pdf>

Knowledge of Lithuanian General Dentists of Periodontal Disease Diagnostics, Management and Risk Assessment

Alina Puriene

*Vilniaus Universitetas
Universiteto g. 3, Vilnius 01513, Lithuania
E-mail: alina.puriene@gmail.com*

Daiva Gelaziene

*Vilniaus Universitetas
Universiteto g. 3, Vilnius 01513, Lithuania
E-mail: alina.puriene@gmail.com*

Adele Dudaite

*Vilniaus Universitetas
Universiteto g. 3, Vilnius 01513, Lithuania
E-mail: alina.puriene@gmail.com*

Jurate Zekoniene

*Vilniaus Universitetas
Universiteto g. 3, Vilnius 01513, Lithuania
E-mail: alina.puriene@gmail.com*

The aim of this study was to investigate the knowledge of general dentists in Lithuania concerning periodontal treatment modalities for the diagnosis and management approaches of periodontal diseases. A previously piloted and revised questionnaire was distributed between random sample of 1005 general dentists via e-mail. The questionnaire consisted of 47 multiple-choice questions divided into three sections: general information, questions about diagnosis and treatment of periodontal diseases and factors preventing or limiting the availability of periodontal treatment. 502 general dentists filled the questionnaire with the response rate of 49,95%. The age average of the respondents was 37 years with the average of 12,5 years in practice. 58% of respondents worked together with dental hygienist; 29% with a periodontist in their practice. Dentists working in urban areas were more likely to have a dental hygienist and periodontist in their practice ($p < 0,05$). Minority of dentists performs periodontal examination (full and partial examination, 14% and 27,9%, respectively) regularly. 93% general dentists take radiographs for periodontal diagnosis, 23,5% only periapical, 33,7% only panoramic and 43,9% use both. 21% of respondents never perform root surface debridement and 20% of these general dentists do not work together with a dental hygienist. Only 5% of respondents evaluate patient's risk of periodontal diseases. General dentists in Lithuania perform inadequate diagnostics and very little periodontal treatment delivery, in addition to reluctant referral to the periodontist. Thus indicating a necessity of distinctive guidelines and its attentive application in general dental practice.

Keywords: periodontal diagnostics; management; general dentists

Introduction

According to epidemiological studies conducted in Lithuania, the prevalence of periodontitis is from 30 to 37% among 34 – 44 year-old patients and from

57% to 95% among 55 year old and older patients (Aleksiejuniene, Holst, Eriksen, & Gjermo, 2002; Globiene, 2001; Skudutyte, 1999). According to official statistical data at the end of 2015 the population of Lithuania was around 2 900 000 and there were 68 specialists in periodontology and 3385 licensed

general dentists¹. It is evident that not all patients suffering from periodontitis are treated by specialists in periodontology and part of the burden is taken by general dentists. Unfortunately it is unclear to what extent general dentists are familiar with the new treatment philosophies for the diagnosis and management of periodontal diseases or what oral health care, including periodontal care they provide. To our knowledge there are no previous studies of this aspect. The aim of this study was to investigate these issues.

Materials and methods

This survey was conducted as a part of international survey aiming to investigate the current knowledge, diagnosis and management of periodontal diseases by general dentists in Europe. Lithuania together with Austria, Finland, France, Malta, Poland, Romania, and United Kingdom was one of the partners in this international project. The questionnaire has been previously piloted in all participating countries with sample of 20 general dentists and then it was revised according to the comments. In Lithuania a link with on-line survey was distributed between random sample of 1005 general dentists via e-mail. Random sample was calculated using sample size calculator of the Australian National Statistics Service (freely available on the ANSS website). The confidence level was set at 95% and confidence interval at 0.05. An over sampling of 300% was used to achieve the number of responses indicated by the power calculator. The sample of 1005 was randomly selected from Dental Chamber dentists register.² Respondents were considered to have consented to take part in the survey if they filled the questionnaire. Ethics Committee approval was not required for this study since it was anonymous and no intervention was performed. An approval from State Data Protection Inspectorate was given to access email addresses of dentists chosen to participate in the study. The survey was distributed to the random sample in August 2015 with a reminder in September 2015. The questionnaire consisted of 47 multiple choice questions divided into three sections: general information, questions about diagnosis and treatment of periodontal diseases and factors preventing or limiting the availability of periodontal treatment. IBM SPSS version 22 software was used to analyse data. Data was analysed using descriptive statistics; Chi2 tests and Pearson correlation coefficients were applicable.

Results

502 general dentists filled the questionnaire with the response rate of 49,95%.

General information

85% (418) of respondents were women. The age average of the respondents was 37 years. On average respondents were 12,5 years in practice. Majority (86%) worked in urban location. Respondents working only in private practice composed 59% (288), 13% (63) worked only in public hospitals and 28% (142) parted their time between private and public dental care offices. 80% worked in a group practice with at least 2 dentists working in the same practice. 58% of respondents worked together with dental hygienist and 29% with a periodontist in their practice. Dentists working in urban areas were more likely to have a dental hygienist and periodontist in their practice ($p < 0,05$). No significant demographic differences were found between responders and non-responders ($p < 0,05$).

Diagnosis and treatment of periodontal diseases

61,6% of respondents admitted that they do not perform periodontal examination for all their dentate patients. 14% indicated that they perform full mouth periodontal examination for all their dentate patients and record the measurement of pocket probing depths around all teeth. Also only a minority of general dentists (27.9%) perform a selective partial periodontal examination, e.g. pocket depth assessment, loss of attachment for more than 50% of their patients. 30% of respondents asked dental hygienist to evaluate and record pocket depth for them.

93% general dentists take radiographs for periodontal diagnosis. 23,5% of them take only periapical, 33,7% only panoramic radiographs and 43,9% use both periapical and panoramic radiographs for periodontal diagnostics.

75% of respondents fail to record family history of periodontal disease and 36% of respondents admitted that they even do not always take a full medical history including medications of all patients. Only 5% of respondents recorded pocket depth of all teeth, took full medical and family history of periodontitis. 55% respondents claimed that they do not normally evaluate periodontal risk of their patients.

¹ Lietovos Respublikos Odontologu Rumai [Dentists of the Republic of Lithuania] Retrieved from <http://info.odontologurumai.lt>, Lietuvos statistika [Statistics of Lithuania] Retrieved from <http://www.stat.gov.lt>

² Lietovos Respublikos Odontologu Rumai [Dentists of the Republic of Lithuania] Retrieved from <http://info.odontologurumai.lt>

Performed periodontal treatment

85% of respondents claimed to provide Oral Hygiene Instructions, 71% teach how to floss and 65% show how to use interdental brushes to the majority of their patients (more than 50%).

21% of respondents reported that they never perform root surface debridement and 20% of these general dentists do not work together with a dental hygienist. 45% of dentists never use local anesthesia while performing oral hygiene procedures.

16% perform periodontal surgery procedures, gingivectomy and clinical crown lengthening being the most common surgical services (83% and 56% respectively); 11% perform implant therapy.

82% reported from 0 to 5 periodontal procedures a week (both non surgical or surgical).

27% of respondents never refer patients to a periodontist.

Consideration of periodontal risk factors

Absolute majority of respondents consider smoking, increasing age, hormonal changes in females, AIDS, diabetes, cancer, use of medications, stress and poor oral hygiene as risk factors important for progression of periodontal diseases.

Discussion

General dentists in Lithuania might be suspected not to provide comprehensive periodontal diagnostics and treatment. According to the results of our survey, minority of dentists perform periodontal examination and only a part of them probe and record probing depth around all teeth. Failing to measure pocket depths might lead to underdiagnosis of periodontal diseases (Lang & Tonetti, 2003; Lindhe, Westfelt, Nyman, Socransky, & Haffajee, 1984).

Majority of general dentists (93%) chose radiography as a main tool to evaluate marginal bone loss. Both panoramic and intraoral periapical radiographs have been previously reported to be less accurate diagnostic tools than probing (Akesson, Hakansson, & Rohlin, 1992). One third of respondents in our study chose to take only panoramic radiographs for diagnostics of periodontitis but in literature there is evidence

that periapical radiography is more accurate in the osseous destruction assessment than panoramic, regardless of the location of the dental surfaces (jaw, tooth group, mesial or distal) and the degree of osseous destruction (Akesson et al., 1992; Pepelassi & Diamanti-Kipioti, 1997). It has also been shown that radiographic assessment of osseous destruction tends to underestimate the osseous destruction and its ability to detect periodontal osseous defects is relatively low (Akesson et al., 1992; Pepelassi & Diamanti-Kipioti, 1997; Pepelassi, Tsiklakis & Diamanti-Kipioti, 2000). Due to these reasons radiographs should only be used as adjunctive method to clinical assessment and probing but not as first choice and main diagnostic tool.

Absolute majority of general dentists in this survey considered systemic diseases, smoking, increasing age, hormonal changes in females, AIDS, diabetes, cancer, use of medications and stress as periodontal disease risk factors. Still majority of general dentists fail to record medical and family history of periodontitis. When anamnesis is not fully taken some patients' predisposition to periodontal disease might not be recognised (Lindhe et al., 1984; Nagarakanti, Epari & Athuluru, 2013; Pedrini, Panzarini, Poi, Sundefeld, & Tiveron, 2011; Zemanovich, Bogacki, Abbott, Maynard & Lanning, 2006).

Even though 45% of respondents claimed to evaluate patients risk of periodontal diseases, only 5% should have been able to do so, since only 26 respondents measure pockets, take medical history and record family history of periodontitis and these are key factors in establishing patients periodontal risk (Lang & Tonetti, 2003). Difference between these numbers might signify that general dentists do not use proven risk assessment tools to establish periodontal risk of a patient.

100% of respondents were aware that bad oral hygiene is the cause of periodontal diseases. Majority of general dentists reported that they try to provide their patients with oral care instructions. Teaching how to floss was a more popular choice than to show how to use interdental brushes. This was not in accordance with Guidelines for effective prevention of periodontal diseases proposed by European federation of periodontology, which state that there is insufficient evidence to recommend the use of dental floss for interdental cleaning. They also propose that where spaces will accommodate interdental brushes without trauma, they are the current method of choice and provide higher levels of plaque reduction³.

³ European Federation of Periodontology. The Prevention Workshop. Effective prevention of periodontal and peri-implant diseases. 9-12 November 2014. Retrieved from <http://prevention.efp.org>

The most common periodontal treatment services provided by general dentists were non-surgical in nature. These results were in compliance with experience in other countries (Halemani, Sanikop, Patil, & Jalli, 2014; Lanning, Best & Hunt, 2007). Nonsurgical approaches such as scaling and root planing are routinely used to prevent or treat periodontal diseases. However, fear of pain and discomfort during subgingival instrumentation has been previously reported to deter nearly 10% of the population from seeking treatment (Lang & Tonetti, 2003). Unfavourably, 45% of general dentists chose not to use any pain control during scaling and root planing procedures. As reported by Leung K. Et al., not using local anesthesia during nonsurgical periodontal treatment was associated with greater debridement discomfort, noncompliance with the pain control regimen allocated, longer treatment duration, greater gingival inflammation and a higher percentage sites with probing pocket depths ≥ 5 mm (Leung et al., 2016). If local anesthesia is not used, other pain control strategies should be employed during periodontal treatment in order to increase patient's comfort and treatment acceptance (Canakci & Canakci, 2007; Kumar, & Leblebicioglu, 2007; Leung et al. 2016). A fifth part of dentists chose not to perform scaling and root planing procedures at all. From epidemiological studies we know that quite a considerable amount (from 37% to 95% in different age groups) of patients in Lithuania suffer from periodontitis (Aleksėjuniene et al., 2002; Globiene, 2001; Skudutyte, 1999; A. Mali, R. Mali, & Mehta, 2008) and insufficient periodontal disease treatment by general dentists might have negative impact on their health.

27% of dentists reported that they never referred patients to the periodontists. Further studies are needed to identify the reasons of general dentists reluctance to refer patients to periodontist. This study was in compliance with previous studies on periodontal referrals conclusion that referral frequencies were not affected by diagnostic or treatment patterns (Bennett, Lee, Richards, & Inglehart, 2010; Lee, Bennett, Richards, & Inglehart, 2009).

Conclusion

The results of this survey show that general dentists in Lithuania do not perform thorough diagnostics, provide very little periodontal treatment themselves and are to some level reluctant to refer patients to periodontists. Guidelines on diagnostics and treatment choices for periodontal diseases might be of help in order to improve periodontal care by general dentists.

References

- Akesson, L., Hakansson, J., & Rohlin, M. (1992). Comparison of panoramic and intraoral radiography and pocket probing for the measurement of the marginal bone level. *Journal of clinical periodontology*, 19(5), 326-332. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1992.tb00654.x>
- Aleksėjuniene, J., Holst, D., Eriksen, H. M., & Gjermo, P. (2002). Psychosocial stress, lifestyle and periodontal health. *Journal of clinical periodontology*, 29(4), 326-335. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2002.290408.x>
- Bennett, D. E., Lee, J. H., Richards, P. S., & Inglehart, M. R. (2010). General dentists and periodontal referrals. *The Journal of the Michigan Dental Association*, 92(9), 46-51. <https://doi.org/10.2147/CCIDE.S191252>
- Canakci, V., & Canakci, C.F. (2007). Pain levels in patients during periodontal probing and mechanical non-surgical therapy. *Clinical oral investigations*, 11(4), 377-383. <https://doi.org/10.1007/s00784-007-0126-z>
- Globiene, J. (2001). Lietuvos rajonų gyventojų periodonto būklė. *Stomatologija*, 3, 14-16.
- Halemani, S., Sanikop, S., Patil, S., & Jalli, V. (2014). Perception regarding factors related to periodontal therapy among general dental practitioners of Belgaum city - a questionnaire survey. *Oral health and preventive dentistry*, 12(2), 183-189. <https://doi.org/10.3290/j.ohpd.a31665>
- Kumar, P. S., & Leblebicioglu, B. (2007). Pain control during nonsurgical periodontal therapy. *Compendium of continuing education in dentistry*, 28(12), 666-671.
- Lang, N. P., & Tonetti, M. S. (2003). Periodontal risk assessment (PRA) for patients in supportive periodontal therapy (SPT). *Oral health and preventive dentistry*, 1(1), 7-16.
- Lanning, S. K., Best, A. M., & Hunt, R. J. (2007). Periodontal services rendered by general practitioners. *Journal of periodontology*, 78(5), 823-832. <https://doi.org/10.2147/CCIDE.S191252>
- Lee, J. H., Bennett, D. E., Richards, P. S., & Inglehart, M. R. (2009). Periodontal referral patterns of general dentists: lessons for dental education. *Journal of dental education*, 73(2), 199-210.
- Leung, W. K., Duan, Y. R., Dong, X. X., Yeung, K. W., Zhou, S. Y., Corbet, E. F., & Meng, H. X. (2016). Perception of Non-surgical Periodontal Treatment in Individuals Receiving or Not Receiving Local Anaesthesia. *Oral health and preventive dentistry*, 14(2), 165-175. <https://doi.org/10.3290/j.ohpd.a35001>
- Lindhe, J., Westfelt, E., Nyman, S., Socransky, S. S., & Haffajee, A. D. (1984). Long-term effect of surgical/

- non-surgical treatment of periodontal disease. *Journal of clinical periodontology*, 11(7), 448-458. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1984.tb01344.x>
- Mali, A., Mali, R., & Mehta, H. (2008) Perception of general dental practitioners toward periodontal treatment: A survey. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 12(1), 4-7.
- Nagarakanti, S., Epari, V., & Athuluru, D. (2013). Knowledge, attitude, and practice of medical doctors towards periodontal disease. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 17(1), 137-139. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.107491>
- Pedrini, D., Panzarini, S. R., Poi, W. R., Sundefeld, M. L., & Tiveron, A. R. (2011). Dentists' level of knowledge of the treatment plans for periodontal ligament injuries after dentoalveolar trauma. *Brazilian oral research*, 25(4), 307-313.
- Pepelassi, E. A., & Diamanti-Kipioti, A. (1997). Selection of the most accurate method of conventional radiography for the assessment of periodontal osseous destruction. *Journal of clinical periodontology*, 24(8), 557-567. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1997.tb00229.x>
- Pepelassi, E. A., Tsiklakis, K., & Diamanti-Kipioti, A. (2000). Radiographic detection and assessment of the periodontal endosseous defects. *Journal of clinical periodontology*, 27(4), 224-230. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2000.027004224.x>
- Skudutyte, R. (1999). Dental caries and periodontal diseases in adult Lithuanians. Thesis. Master of Science in Dentistry. University of Oslo: Norway. Pp. 44-48. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12681>
- Zemanovich, M. R., Bogacki, R. E., Abbott, D. M., Maynard, J. G. Jr., & Lanning, S. K. (2006). Demographic variables affecting patient referrals from general practice dentists to periodontists. *Journal of periodontology*, 77(3), 341-349. <https://doi.org/10.1902/jop.2006.050125>

Осведомленность стоматологов Литвы о диагностике, лечении и оценке заболеваний пародонта

Алина Пуриене

Вильнюсский университет

Адрес: 01513, Вильнус, ул. Университето 3, Литва

E-mail: alina.puriene@gmail.com

Даива Галазиене

Вильнюсский университет

Адрес: 01513, Вильнус, ул. Университето 3, Литва

E-mail: alina.puriene@gmail.com

Адель Дудайте

Вильнюсский университет

Адрес: 01513, Вильнус, ул. Университето 3, Литва

E-mail: alina.puriene@gmail.com

Юрате Зекониене

Вильнюсский университет

Адрес: 01513, Вильнус, ул. Университето 3, Литва

E-mail: alina.puriene@gmail.com

Целью данного исследования было изучение знаний врачей общей практики в Литве относительно методов обследования, направленных на диагностику пародонта с целью его лечения и предотвращения заболеваний. Ранее опробованная и дополненная анкета была отправлена по электронной почте 1005 стоматологам общей практики методом случайной выборки. Анкета состояла из 47 вопросов с несколькими вариантами ответов, разделенными на три раздела: общая информация, вопросы о диагностике и лечении заболеваний пародонта и факторах, препятствующих или ограничивающих доступность лечения пародонта. 502 стоматолога общего профиля заполнили анкету, что составило 49,95% от числа первоначально отправленных анкет. Средний возраст респондентов составил 37 лет, средний стаж работы - 12,5 лет. 58% респондентов работали вместе со стоматологами-гигиенистами; 29% с пародонтологом. Стоматологи, работающие в городских районах, работали в основном со стоматологами-гигиенистами и пародонтологами ($p < 0,05$). Количество стоматологов, регулярно проводящих периодонтальное обследование (полное и частичное обследование) составило 14% и 27,9% соответственно. 93% стоматологов общего профиля делают рентгенограммы для диагностики пародонта, 23,5% - только периапикально, 33,7% - только панорамно и 43,9% используют оба варианта. 21% респондентов никогда не проводят санацию поверхности корня, и 20% из них не работают вместе с стоматологами - гигиенистами. Только 5% респондентов проводят оценку риска развития заболеваний пародонта у пациентов. Стоматологи общей практики в Литве проводят ненадлежащую диагностику и очень мало уделяют внимание лечению пародонта, и не всегда обращаются к пародонтологу. Таким образом, необходимы особые указания, и их необходимо применять в общей стоматологической практике.

Ключевые слова: пародонтальная диагностика; лечение; стоматологи общей практики

Литература

Akesson, L., Hakansson, J., & Rohlin, M. (1992). Comparison of panoramic and intraoral radiography and pocket probing for the measurement of the

marginal bone level. *Journal of clinical periodontology*, 19(5), 326-332. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1992.tb00654.x>

Aleksejuniene, J., Holst, D., Eriksen, H. M., & Gjermo, P. (2002). Psychosocial stress, lifestyle and

- periodontal health. *Journal of clinical periodontology*, 29(4), 326-335. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2002.290408.x>
- Bennett, D. E., Lee, J. H., Richards, P. S., & Inglehart, M. R. (2010). General dentists and periodontal referrals. *The Journal of the Michigan Dental Association*, 92(9), 46-51. <https://doi.org/10.2147/CCIDE.S191252>
- Canakci, V., & Canakci, C.F. (2007). Pain levels in patients during periodontal probing and mechanical non-surgical therapy. *Clinical oral investigations*, 11(4), 377-383. <https://doi.org/10.1007/s00784-007-0126-z>
- Globiene, J. (2001). Lietuvos rajonų gyventojų periodonto būklė. *Stomatologija*, 3, 14-16.
- Halemani, S., Sanikop, S., Patil, S., & Jalli, V. (2014). Perception regarding factors related to periodontal therapy among general dental practitioners of Belgaum city - a questionnaire survey. *Oral health and preventive dentistry*, 12(2), 183-189. <https://doi.org/10.3290/j.ohpd.a31665>
- Kumar, P. S., & Leblebicioglu, B. (2007). Pain control during nonsurgical periodontal therapy. *Compendium of continuing education in dentistry*, 28(12), 666-671.
- Lang, N. P., & Tonetti, M. S. (2003). Periodontal risk assessment (PRA) for patients in supportive periodontal therapy (SPT). *Oral health and preventive dentistry*, 1(1), 7-16.
- Lanning, S. K., Best, A. M., & Hunt, R. J. (2007). Periodontal services rendered by general practitioners. *Journal of periodontology*, 78(5), 823-832. <https://doi.org/10.2147/CCIDE.S191252>
- Lee, J. H., Bennett, D. E., Richards, P. S., & Inglehart, M. R. (2009). Periodontal referral patterns of general dentists: lessons for dental education. *Journal of dental education*, 73(2), 199-210.
- Leung, W. K., Duan, Y. R., Dong, X. X., Yeung, K. W., Zhou, S. Y., Corbet, E. F., & Meng, H. X. (2016). Perception of Non-surgical Periodontal Treatment in Individuals Receiving or Not Receiving Local Anaesthesia. *Oral health and preventive dentistry*, 14(2), 165-175. <https://doi.org/10.3290/j.ohpd.a35001>
- Lindhe, J., Westfelt, E., Nyman, S., Socransky, S. S., & Haffajee, A. D. (1984). Long-term effect of surgical/non-surgical treatment of periodontal disease. *Journal of clinical periodontology*, 11(7), 448-458. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1984.tb01344.x>
- Mali, A., Mali, R., & Mehta, H. (2008) Perception of general dental practitioners toward periodontal treatment: A survey. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 12(1), 4-7.
- Nagarakanti, S., Epari, V., & Athuluru, D. (2013). Knowledge, attitude, and practice of medical doctors towards periodontal disease. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 17(1), 137-139. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.107491>
- Pedrini, D., Panzarini, S. R., Poi, W. R., Sundefeld, M. L., & Tiveron, A. R. (2011). Dentists' level of knowledge of the treatment plans for periodontal ligament injuries after dentoalveolar trauma. *Brazilian oral research*, 25(4), 307-313.
- Pepelassi, E. A., & Diamanti-Kipioti, A. (1997). Selection of the most accurate method of conventional radiography for the assessment of periodontal osseous destruction. *Journal of clinical periodontology*, 24(8), 557-567. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1997.tb00229.x>
- Pepelassi, E. A., Tsiklakis, K., & Diamanti-Kipioti, A. (2000). Radiographic detection and assessment of the periodontal endosseous defects. *Journal of clinical periodontology*, 27(4), 224-230. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2000.027004224.x>
- Skudutyte, R. (1999). Dental caries and periodontal diseases in adult Lithuanians. Thesis. Master of Science in Dentistry. University of Oslo: Norway. Pp. 44-48. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12681>
- Zemanovich, M. R., Bogacki, R. E., Abbott, D. M., Maynard, J. G. Jr., & Lanning, S. K. (2006). Demographic variables affecting patient referrals from general practice dentists to periodontists. *Journal of periodontology*, 77(3), 341-349. <https://doi.org/10.1902/jop.2006.050125>

Case study

Investigation of Immunopathological Processes Associated with the Development of Liver Fibrosis

Edvard Volcek

Queen Alexandra Hospital
Southwick Hill Rd, Portsmouth PO6 3LY
E-mail: igor.volcek@gmail.com

The aim of this study was to determine the dependence of the course of liver fibrosis on the functional state of the immune system, in particular, on the imbalance of pro-inflammatory and anti-inflammatory immune reactions that are formed in patients during the development of the disease. The study included 30 patients with chronic liver diseases (18 patients with chronic hepatitis C (CHC) and 12 patients with alcoholic liver disease (ALD), 15 healthy individuals were the comparison group. Liver elastography (FibroScan) was used to evaluate liver stiffness and determine fibrosis stages according to METAVIR classification. The following cytokine levels were measured in the serum samples of the group: IL-1 β , TNF- α , IL-6, IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-8, VEGF and TGF- β . According to the data presented in this work, in patients with CHC and ALD, there was a statistically significant increase in serum levels of pro-inflammatory cytokines, namely: IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-6 and IL-8. Interestingly, elevated TGF- β values were found in patients with CHC, but not in patients with ALD. Significantly lower concentrations of VEGF were observed in both study groups. There was also a significant decrease in serum IL-4 in patients with CHC, whereas in patients with ALD such a decrease was not statistically significant. Serum IL-1 β content was approximately equally elevated in the early and late stages of fibrosis. A sharp rise in serum TNF- α levels occurred in the early stages of fibrosis. In the later stages, the rise in the level was replaced by a sharp fall. However, the serum levels of TNF- α in the later stages of liver fibrosis still significantly exceeded control values. The serum levels of IFN- γ in patients significantly exceeded control values without changes in different stages of fibrosis. Relatively high levels of serum IL-2 and IL-6 were noted only in the later stages of the disease. In both groups of patients, a clear dependence of serum levels of IL-8 on the stage of fibrosis was revealed. Analysis of the data allows us to conclude that immune mechanisms play a significant role in the pathogenesis of degenerative liver diseases. Therefore further studies of the mechanism and role of immune factors is required to explore possible diagnostic and therapeutic applications.

Keywords: immunopathology; liver fibrosis; hepatitis C; alcoholic liver disease

Introduction

Chronic diffuse liver diseases, the final expression of which, regardless of the etiological factor, is the process of fibrogenesis, represent an acute medical and social problem relating to the priorities of the national health systems of most industrialized countries of the world (Jeffers et.al., 2007). To date, it has been established that fibrosis is the result of a time-repeated damage-recovery process of hepatocytes, which are the main target of most hepatotoxic factors, including hepatitis viruses, alcohol, bile acids, etc. (Corazza, Badmann, & Lauer, 2009).

The fact of the formation of immune response disorders in the development of various diseases has long been established (Ke, 2019; Vonghia, Van

Herck, Weyler, & Francque, 2019). Numerous studies indicate that the balance of cellular immunity in the body is one of the most important conditions for maintaining an effective immune response to the various pathologic agents (Bidlemaier, Zhu, & Liu, 2008; Patra, Ray, R. B., & Ray, R., 2019), where the key role is played by immune competent cells of peripheral blood, in particular lymphocytes. However, the interest of researchers in assessing the state of the cellular component of the immune system in patients with diffuse chronic liver diseases is dictated by the fact that it is the immune competent cells that regulate the inflammatory response to hepatocyte damage and modulate hepatic fibrogenesis. In light of the available data, there is reason to believe that the immune mechanisms, cellular and humoral, play a dominant role in the pathogenesis of degenerative liver diseases.

How to Cite

Volcek, E. (2019). Investigation of Immunopathological Processes Associated with the Development of Liver Fibrosis. *Health, Food & Biotechnology*, 1(1), 53-58. <https://doi.org/10.36107/hfb.2019.i1.s153>

Methodology

The study included 30 patients (24 men and 6 women, mean age was 38 ± 6 years). Of these, 18 people with viral hepatitis C and 12 people with alcoholic liver disease. The control group consisted of 15 people (9 women, 6 men; mean age 36 ± 7.2 years), not suffering from chronic diseases. Fibro elastography was used to establish the stage of fibrosis (Klibansky et al., 2012). We performed 3 consecutive series of 10 reliable measurements. Obtained results were evaluated and structured according to METAVIR liver fibrosis scoring system. Cytokines were determined in venous blood. The blood not stabilized by heparin was kept at 37°C for 40–60 minutes and centrifuged at 1500 rpm for 10 minutes to separate the serum from the cell mass. The obtained serum samples were evaluated for the content of cytokines: IL-1 β , TNF- α , IL-6, IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-8, VEGF and TGF- β using ELISA kits. In the evaluation of the obtained data, the methods of statistical description and testing of statistical hypotheses, Student's t-test, Wilcoxon test, Mann-Whitney test, Spearman method were used. Differences were considered significant at a significance level of $p < 0.05$.

Results and Discussion

The content of pro- and anti-inflammatory cytokines in the blood of patients at different stages of liver fibrosis

In order to identify the most common patterns of changes in the levels of cytokines associated with the development of hepatic fibrosis (Lalor, Faint, Aarbodem, Hubscher, & Adams, 2007), serum samples were divided into 3 groups. Samples obtained from healthy donors were included in group 1, whereas samples from patients with CHC and ALD, respectively, were in group 2 and 3. This study revealed some common changes in cytokine levels in both CHC patients and ALD patients.

Interleukin 1 (IL-1) is synthesized by many cells of the body, primarily activated macrophages, keratinocytes stimulated by B-cells and fibroblasts. It was originally described as a factor that causes a rise in temperature, controls the activity of leukocytes, increases the number of bone marrow cells and leads to degeneration of the joints. There are two similar IL-1s: alpha and beta. Both proteins have a molecular weight of ~ 18 kD. In the study, elevated serum IL-1 noted in both CHC patients and ALD patients. Elevated levels of IL-1 indicate the severity of inflammatory processes in the body. Since the increase was recorded in both groups of patients, it can be assumed that it is largely due to inflammation that is not directly associated with a viral infection.

Tumor necrosis factor α -alpha (TNF- α) is a glycoprotein with a molecular weight of 17,400 kDa. It is formed by macrophages, eosinophils and natural killers (14% of lymphocytes). The level of TNF increases with the entry of bacterial endotoxins into the body. This cytokine plays an important role in the pathogenesis of autoimmune diseases. From the data obtained, it follows that elevated levels of TNF- α occurred in both CHC patients and ALD patients. The data suggest that the production of TNF- α in patients with developing liver fibrosis may not be directly related to virus-specific immune responses.

Interferon – gamma (IFN- γ) is produced by activated T – lymphocytes (mostly Th1) and natural killer cells (NK) (Corazza et al., 2009). Was first identified as a natural antiviral agent (Dornmair, Meinl, & Hohlfeld, 2009). This property allowed us to classify this cytokine as interferon. Similar to type I IFN, IFN- γ exhibits pleiotropic biological properties, including the ability to induce the expression of antigens of the main histocompatibility complex type II (HLA-II) and Fc receptors, monocyte activation, stimulation of the functional activity of NK cells. IFN- γ is a regulator of immunoglobulin synthesis, including switching from one class to another (Ducoulombier et al., 2004). The biological activity of IFN- γ is realized through specific cellular receptors and the intracellular signaling protein kinase cascade, leading to the activation of relevant transcription factors and the transcription of a whole family of gene encoding factors of resistance to infectious agents. Data on serum IFN- γ in patients with hepatitis show that the development of hepatitis leads to an increase in serum IFN- γ . Interestingly in patients with ALD, the average level of this cytokine was higher than this of patients with CHC. This fact is difficult to explain, since viruses are effective inducers of Th1-mediated immune responses. Perhaps the long-term persistence of the virus in the body leads, ultimately, to a weakening of antiviral protection and, as a result, to a decrease in production of interferons.

Interleukin 2 (IL-2) is predominantly produced by CD4 + T cells in response to antigenic and mitogenic stimulation (Ochel, Tiegs, & Neumann, 2019). IL-2 is a major growth factor for T cells. It is part of the cytokine family which also includes IL-4, 7, 9, 15, and 21. All of them act through the IL-2 alpha receptor (CD25), the IL-2 beta receptor (CD122) and the γc receptor (total gamma chain). IL-2 activates Ras / MAPK, JAK-STAT and PI 3-kinase and other signaling pathways that regulate the immune response. These serum levels of IL-2 in patients with hepatitis showed elevated serum IL-2 levels in patients with hepatitis C.

Interleukin-4 (IL-4) is a regulator of the growth and

differentiation of B-lymphocytes (19 kD molecular weight), as well as their antibody biosynthesis process. It is produced by activated CD4⁺ T-lymphocytes (Th2), mast cells, eosinophils. It is an antagonist of the process of differentiation and activation of CD4⁺ Th1 (Marshall & Swain, 2011; Moran & Hogquist, 2012; Swain, McKinstry, & Strutt, 2012). It suppresses the activity of macrophages and the process of cytokine biosynthesis by them - IL-1, TNF, IL-6, thus providing an anti-inflammatory effect. According to the data obtained, the content of serum IL-4 was statistically significantly reduced in patients with CHC. The decrease in this indicator in patients with ALD was insignificant. These data can be explained by the predominance of Th1 mediated reactions over Th2 mediated reactions in patients with CHC. Such a predominance may be due to the immune processes induced by the hepatitis C virus.

Interleukin-6 (IL-6) is a 26 kD protein. Refers to multifunctional cytokines. Stimulates the proliferation of T-lymphocytes and endothelial cells. IL-6 is a growth and differentiation factor for B-lymphocytes, hepatocytes and neurons. When exposed to T-lymphocytes, IL-6 stimulates their production of IL-2. One of the most important effects of IL-6 is the stimulating effect on thrombocytopoiesis. A relatively high serum level of IL-6 was detected in both CHC patients and in ALD patients. The data suggests the fact that endogenous immunotropic factors play a predominant role in the development of the inflammatory process leading to liver fibrosis rather than viral infection.

Interleukin-8 (IL-8) is a glycoprotein comprising 72 amino acid residues. IL-8 producing cells are macrophages, lymphocytes, epithelial cells, fibroblasts, epidermal cells. IL-8 belongs to the group of chemokines, the main property of which is to provide chemotaxis to the zone of inflammation of various cells: neutrophils, monocytes, eosinophils, T-cells. IL-8 has pronounced pro-inflammatory properties, causing the expression of intercellular adhesion molecules and increasing the adherence of neutrophils to endothelial cells and subendothelial matrix proteins. A high level of IL-8 was observed in both study groups. Along with other data, these results point to the similarity of the immune processes occurring during CHC and ALD.

Endothelial Growth Factor (VEGF) is a glycoprotein that binds to endothelial cells and stimulates their proliferation. In addition to the angiogenic action, VEGF has the ability to enhance vascular permeability. A statistically significant decrease in serum VEGF in patients with hepatitis has no explanation yet. Perhaps this decrease is associated with increased consumption of this factor in the area of inflammation. The decrease

in blood VEGF can contribute to the development of hypoxia of the liver tissue, and, thus, contribute to its fibrosis.

Transforming growth factor beta (TGF- β) is a member of a family of related molecules that have multiple effects on a large number of cell types by participating in the regulation of their growth and differentiation. TGF- β has immunosuppressive properties and, which is extremely important in connection with the present study, is a powerful stimulator of the growth of collagen fibers. A high level of TGF- β relative to control values was detected only in patients with CHC. Perhaps this is due to the fact that the processes of fibrosis in patients with CHC progress with greater speed in comparison with similar processes occurring in patients with ALD.

Thus, the study made it possible to register a number of similar unidirectional changes in patients with chronic hepatitis C and in patients with alcohol-related liver disease. In both groups, there was a statistically significant increase (relative to the control) in serum levels of pro-inflammatory cytokines, namely: IL-1, TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-6 and IL-8 ($p < 0.05$). Elevated TGF- β values were detected in patients with chronic hepatitis C related liver disease ($p < 0.05$), but not in patients with ALD. Significantly lower concentrations of VEGF were observed in both study groups ($p < 0.05$). There was also a significant decrease in serum IL-4 ($p < 0.05$) in patients with CHC, whereas in patients with ALD such a decrease was not statistically significant.

Further, it was of interest to evaluate the dependence of the content of serum cytokines which demonstrated common changes in patients with CHC and ALD on the stage of liver fibrosis. For this, all patients were divided into 3 groups: with early ($n = 6$), intermediate ($n = 9$) and late ($n = 15$) stage of fibrosis. From the obtained data it follows that the content of IL-1 in serum was approximately equally elevated in the early and late stages of fibrosis.

A sharp rise in serum TNF- α levels occurred in the early stages of fibrosis. In the later stages, the rise in the level was replaced by a sharp fall. However, the serum levels of TNF- α in the later stages of liver fibrosis still significantly exceeded control values. Serum levels of IFN- γ did not change depending on the stage of fibrosis, significantly exceeding control values ($p < 0.05$). Relatively high levels of serum IL-2 and IL-6 were noted only in the later stages of the disease.

A clear dependence of the serum concentration on the stage of fibrosis was demonstrated by IL-8. At an early stage, there was a 2-fold increase in this indicator compared with the control ($p < 0.05$). At the

intermediate stage of fibrosis, it exceeded the control value by 4 times, whereas at the late stage, it was almost 6-fold increase. According to the literature, elevated serum IL-8 is associated with chronic and acute inflammatory conditions. It correlates with neutrophil infiltration of inflammatory foci.

Conclusion

According to the data presented in this work, in patients with CHC and ALD, there was a statistically significant increase in serum levels of pro-inflammatory cytokines, namely: IL-1, TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-6 and IL-8. Interestingly, elevated TGF- β values were found in patients with CHC, but not in patients with ALD. Significantly lower concentrations of VEGF were observed in both study groups. There was also a significant decrease in serum IL-4 in patients with CHC whereas in patients with ALD such a decrease was not statistically significant. Serum IL-1 content was approximately equally elevated in the early and late stages of fibrosis. A sharp rise in serum TNF- α levels occurred in the early stages of fibrosis. In the later stages, the rise in the level was replaced by a sharp fall. However, the serum levels of TNF- α in the later stages of liver fibrosis still significantly exceeded control values. The serum levels of IFN- γ in patients significantly exceeded control values without not depending on the stage of fibrosis. Relatively high levels of serum IL-2 and IL-6 were noted only in the later stages of the disease. In both groups of patients, a clear dependence of serum levels of IL-8 on the stage of fibrosis was revealed. It is possible that the definition of serum IL-8 may have diagnostic and prognostic significance for liver diseases of different aetiology.

References

- Bidlingmaier, S., Zhu, X., & Liu, B. (2008). The utility and limitations of glycosylated human CD133 epitopes in defining cancer stem cells. *Journal of Molecular Medicine*, 86(9), 1025–1032. <https://doi.org/10.1007/s00109-008-0357-8>
- Corazza, N., Badmann, A., & Lauer, C. (2009). Immune cell-mediated liver injury. *Seminars in Immunopathology*, 31(2), 267–277. <https://doi.org/10.1007/s00281-009-0168-1>
- Dornmair, K., Meinl, E., & Hohlfeld, R. (2009). Novel approaches for identifying target antigens of autoreactive human B and T cells. *Seminars in Immunopathology*, 31(4), 467–477. <https://doi.org/10.1007/s00281-009-0179-y>
- Ducoulombier, D., Roque-Afonso, A. M., Di Liberto, G., Penin, F., Kara, R., Richard Y., Dussaix, E., & Féray, C. (2004). Frequent compartmentalization of hepatitis C virus variants in circulating B cells and monocytes. *Hepatology*, 39(3), 817–825. <https://doi.org/10.1002/hep.20087>
- Jeffers, L. J., Cortes, R. A., Bejarano, P. A., Oh, E., Regev, A., Smith, K. M., De Medina, M., Smith-Riggs, M., Colon, M., Hettinger, K., Jara, S., Mendez, T. P., & Schiff, E. R. (2007). Prospective evaluation of fibrospect ii for fibrosis detection in hepatitis C and B patients undergoing laparoscopic biopsy. *Gastroenterology & hepatology*, 3(5), 367–376.
- Ke, P. Y. (2019). Diverse functions of autophagy in liver physiology and liver diseases, *International Journal of Molecular Science*, 20(2), 1–102. <https://doi.org/10.3390/ijms20020300>
- Klibansky, D. A., Mehta, S. H., Curry, M., Nasser, I., Challies, T., & Afdhal, N. H. (2012). Transient elastography for predicting clinical outcomes in patients with chronic liver disease. *Journal of Viral Hepatitis*, 19(2), 184–193. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2011.01493.x>
- Lalor, P. F., Faint, J., Aarbodem, Y., Hubscher, S.G., Adams, D. H. (2007). The role of cytokines and chemokines in the development of steatohepatitis. *Seminars in Liver Disease*, 27(2), 173–93. <https://doi.org/10.1055/s-2007-979470>
- Marra, F., Aleffi, S., Galastri, S., & Provenzano, A. (2009). Mononuclear cells in liver fibrosis. *Seminars in Immunopathology*, 31(3), 345–358. <https://doi.org/10.1007/s00281-009-0169-0>
- Marshall, N. B., & Swain, S. L. (2011). Cytotoxic CD4 T cells in antiviral immunity. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 954602. <https://doi.org/10.1155/2011/954602>
- Moran, A. E., & Hogquist, K. A. (2012). T-cell receptor affinity in thymic development, *Immunology*, 135(4), 261–267. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2011.03547.x>
- Ochel, A., Tiegs, G., Neumann, K. (2019). Type 2 Innate Lymphoid Cells in Liver and Gut: From Current Knowledge to Future Perspectives. *International Journal of Molecular Science*, 20(8), E1896. <https://doi.org/10.3390/ijms20081896>
- Patra, T., Ray, R. B., & Ray, R. (2019). Strategies to circumvent host innate immune response by hepatitis C virus. *Cells*, 8(3), E274. <https://doi.org/10.3390/cells8030274>
- Swain, S. L., McKinstry, K. K., & Strutt, T. M. (2012). Expanding roles for CD4+ T cells in immunity to viruses. *Nature Reviews. Immunology*, 12(2), 136–148. <https://doi.org/10.1038/nri3152>
- Vonghia, L., Van Herck, M. A., Weyler, J., & Francque, S. (2019). Targeting Myeloid-Derived Cells: New frontiers in the treatment of non-alcoholic and alcoholic liver disease. *Frontiers in Immunology*, 10, 1–11. doi: 10.3389/fimmu.2019.00563

Исследование иммунопатологических процессов, связанных с развитием фиброза печени

Эдвард Волчек

Больница королевы Александры

Адрес: Саутвик Хилл, PO6 3LY, Портсмут, Великобритания

E-mail: igor.volchek@gmail.com

Целью данного исследования было определение зависимости течения фиброза печени от функционального состояния иммунной системы, в частности, от дисбаланса провоспалительных и противовоспалительных иммунных реакций, которые формируются у пациентов при развитии болезни. В исследование были включены 30 пациентов с хроническими заболеваниями печени (18 пациентов с хроническим гепатитом С (СНС) и 12 пациентов с алкогольным заболеванием печени (ALD), 15 человек без данных заболеваний составили группу сравнения. Эластография печени (FibroScan) использовалась для оценки жесткости печени и определения стадии фиброза в соответствии с классификацией METAVIR. В образцах сыворотки этой группы были измерены следующие уровни цитокинов: IL-1 β , TNF- α , IL-6, IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-8, VEGF и TGF- β . Согласно данным, представленным в данной работе, у пациентов с СНС и ALD наблюдалось статистически значимое повышение уровней провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, а именно: IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-6 и IL-8. Было замечено, что повышенные значения TGF- β были обнаружены у пациентов с СНС, но не у пациентов с ALD. Значительно более низкие концентрации VEGF наблюдались в обеих группах исследования. значительное снижение уровня IL-4 в сыворотке у пациентов с СНС, тогда как у пациентов с ALD такое снижение уменьшение не было статистически значимым. Содержание IL-1 в сыворотке было примерно одинаково повышено на ранних и поздних стадиях фиброза. Резкое повышение уровня TNF- α в сыворотке крови наблюдалось на ранних стадиях фиброза. На более поздних этапах рост сменился резким падением. Однако уровни TNF- α на поздних стадиях фиброза печени все еще значительно превышали контрольные значения. Уровни IFN- γ в сыворотке крови у пациентов значительно превышали контрольные значения без изменений на разных стадиях фиброза. Относительно высокие уровни сывороточных IL-2 и IL-6 были отмечены только на более поздних стадиях заболевания. В обеих группах пациентов была выявлена четкая зависимость уровней IL-8 от стадии фиброза. Анализ данных позволяет сделать вывод, что иммунные механизмы играют значительную роль в патогенезе дегенеративных заболеваний печени. Поэтому необходимы дальнейшие исследования механизма и роли иммунных факторов для изучения возможных диагностических и терапевтических применений.

Ключевые слова: иммунопатология, фиброз печени, гепатит С, алкогольная болезнь печени

References

- Bidlingmaier, S., Zhu, X., & Liu, B. (2008). The utility and limitations of glycosylated human CD133 epitopes in defining cancer stem cells. *Journal of Molecular Medicine*, 86(9), 1025–1032. <https://doi.org/10.1007/s00109-008-0357-8>
- Corazza, N., Badmann, A., & Lauer, C. (2009). Immune cell-mediated liver injury. *Seminars in Immunopathology*, 31(2), 267–277. <https://doi.org/10.1007/s00281-009-0168-1>
- Dornmair, K., Meinel, E., & Hohlfeld, R. (2009). Novel approaches for identifying target antigens of autoreactive human B and T cells. *Seminars in Immunopathology*, 31(4), 467–477. <https://doi.org/10.1007/s00281-009-0179-y>
- Ducoulombier, D., Roque-Afonso, A. M., Di Liberto, G., Penin, F., Kara, R., Richard Y., Dussaix, E., & Féray, C. (2004). Frequent compartmentalization of hepatitis C virus variants in circulating B cells and monocytes. *Hepatology*, 39(3), 817–825. <https://doi.org/10.1002/hep.20087>
- Jeffers, L. J., Cortes, R. A., Bejarano, P. A., Oh, E., Regev, A., Smith, K. M., De Medina, M., Smith-Riggs, M., Colon, M., Hettinger, K., Jara, S., Mendez, T. P., & Schiff, E. R. (2007). Prospective evaluation of fibrospect ii for fibrosis detection in hepatitis C and B patients undergoing laparoscopic biopsy. *Gastroenterology & hepatology*, 3(5), 367–376.
- Ke, P. Y. (2019). Diverse functions of autophagy in

- liver physiology and liver diseases, *International Journal of Molecular Science*, 20(2), 1-102. <https://doi.org/10.3390/ijms20020300>
- Klibansky, D. A., Mehta, S. H., Curry, M., Nasser, I., Challies, T., & Afdhal, N. H. (2012). Transient elastography for predicting clinical outcomes in patients with chronic liver disease. *Journal of Viral Hepatitis*, 19(2), 184-193. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2011.01493.x>
- Lalor, P. F., Faint, J., Aarbodem, Y., Hubscher, S.G., Adams, D. H. (2007). The role of cytokines and chemokines in the development of steatohepatitis. *Seminars in Liver Disease*, 27(2), 173-93. <https://doi.org/10.1055/s-2007-979470>
- Marra, F., Aleffi, S., Galastri, S., & Provenzano, A. (2009). Mononuclear cells in liver fibrosis. *Seminars in Immunopathology*, 31(3), 345-358. <https://doi.org/10.1007/s00281-009-0169-0>
- Marshall, N. B., & Swain, S. L. (2011). Cytotoxic CD4 T cells in antiviral immunity. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 954602. <https://doi.org/10.1155/2011/954602>
- Moran, A. E., & Hogquist, K. A. (2012). T-cell receptor affinity in thymic development, *Immunology*, 135(4), 261-267. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2011.03547.x>
- Ochel, A., Tiegs, G., Neumann, K. (2019). Type 2 Innate Lymphoid Cells in Liver and Gut: From Current Knowledge to Future Perspectives. *International Journal of Molecular Science*, 20(8), E1896. <https://doi.org/10.3390/ijms20081896>
- Patra, T., Ray, R. B., & Ray, R. (2019). Strategies to circumvent host innate immune response by hepatitis C virus. *Cells*, 8(3), E274. <https://doi.org/10.3390/cells8030274>
- Swain, S. L., McKinstry, K. K., & Strutt, T. M. (2012). Expanding roles for CD4+ T cells in immunity to viruses. *Nature Reviews. Immunology*, 12(2), 136-148. <https://doi.org/10.1038/nri3152>
- Vonghia, L., Van Herck, M. A., Weyler, J., & Francque, S. (2019). Targeting Myeloid-Derived Cells: New frontiers in the treatment of non-alcoholic and alcoholic liver disease. *Frontiers in Immunology*, 10, 1-11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00563>

Особенности клинического состояния и медицинская реабилитация больных ишемической болезнью сердца, перенесших чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику с синдром апноэ-гипопноэ сна, в условиях реабилитационного центра

Юдин Владимир Егорович

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»

Адрес: 125080, город Москва, Волоколамское шоссе, дом 11

E-mail: yudinve@mgupp.ru

Климко Василий Васильевич

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»

Адрес: 125080, город Москва, Волоколамское шоссе, дом 11

E-mail: klimkovv@mgupp.ru

Щегольков Александр Михайлович

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»

Адрес: 125080, город Москва, Волоколамское шоссе, дом 11

E-mail: shhegolkovam@mgupp.ru

Ярошенко Владимир Петрович

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»

Адрес: 125080, город Москва, Волоколамское шоссе, дом 11

E-mail: yaroshenkovp@mgupp.ru

Будко Андрей Андреевич

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»

Адрес: 125080, город Москва, Волоколамское шоссе, дом 11

E-mail: budkooa@mgupp.ru

Косухин Евгений Серафимович

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»

Адрес: 125080, город Москва, Волоколамское шоссе, дом 11

E-mail: kosuhines@mgupp.ru

В статье приводятся материалы выявления частоты синдрома обструктивного апноэ-гипопноэ сна (СОАГС), изучения особенностей клинической картины состояния кардиореспираторной системы и психологического состояния больных ишемической болезнью сердца (ИБС) после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА), разработки и внедрения программы медицинской реабилитации больных с применением неинвазивной респираторной поддержки постоянным положительным давлением в дыхательных путях (СРАР-терапии). В работе применялись общеклинические, лабораторные, инструментальные и психологические методы исследования. Выявлено, что в 35,7% случаях у оперированных больных ишемической болезнью сердца встречается СОАГС. Наличие СОАГС ассоциировано с более тяжелой клинической картиной ИБС, избыточной дневной сонливостью, ночным храпом, головными болями по утрам, более высоким индексом массы тела, плохо поддающейся коррекцией артериальной гипертензии, наличием сердечных аритмий во время сна, коррелирующих со степенью выраженности СОАГС. Включение в комплексную программу медицинской реабилитации больных ишемической болезнью сердца с СОАГС после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики метода неинвазивной

Как цитировать

Юдин, В. Е., Климко, В. В., Щегольков, А. М., Ярошенко, В. П., Будко, А. А., & Косухин, Е. С. (2019). Особенности клинического состояния и медицинская реабилитация больных ишемической болезнью сердца, перенесших чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику с синдром апноэ-гипопноэ сна, в условиях реабилитационного центра. *Health, Food & Biotechnology*, 1(1), 59-68. <https://doi.org/10.36107/hfb.2019.1.1.s166>

респираторной поддержки – CPAP терапии обеспечило повышение эффективности реабилитационных мероприятий, улучшение качества жизни данной категории больных и снижение риска развития у них осложнений. Показано, что применение комплексного клинико-психологического исследования больных ИБС с СОАГС после ЧТКА обеспечивает повышение эффективности их реабилитации (восстановление функциональных возможностей организма прооперированных больных), скорейшую их медицинскую реабилитацию и возврат к трудовой деятельности, что существенно пополняет научную концепцию медицинской реабилитации кардиохирургических больных ИБС с СОАГС после ЧТКА.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; синдром обструктивного апноэ-гипопноэ сна; неинвазивная респираторная поддержка постоянным положительным давлением в дыхательных путях (CPAP-терапия); медицинская реабилитация; чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика; качество жизни

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одним из самых распространенных заболеваний органов кровообращения (Аретинский, 2007; Климко, 2009; Юдин В.Е., 2011; Shamsuzzaman, 2003).

В течение последних 15 лет лечение ИБС связано с развитием интервенционной кардиологии: аортокоронарного, маммарокоронарного шунтирования, чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики со стентированием (ЧТКА) (Будко, 2002; Щегольков, 2006; Milleron, 2004). ЧТКА имеет ряд преимуществ перед другими методами реваскуляризации миокарда: более коротким сроком госпитализации, быстрым восстановлением физической активности больного, возможностью повторных вмешательств. Операция ЧТКА улучшает качество жизни больных и снижает риск возникновения сосудистых катастроф (Мандрыкин, 2004; Peker, 2002)¹.

Распространенность синдрома обструктивного апноэ-гипопноэ сна (СОАГС) у больных ИБС составляет около 30% (Бабак, 2010; Щегольков, 1999)². СОАГС в настоящее время рассматривается, как независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (Климко, 2011).

Кроме медицинских проблем, СОАГС приводит к значительным отрицательным социально-экономическим последствиям в виде снижения производительности труда, увеличения производственного травматизма и аварий на дорогах из-за патологической дневной сонливости (Чазова, 2006).

В современных условиях методом выбора лечения

СОАГС является неинвазивная респираторная поддержка постоянным положительным давлением в дыхательных путях во время сна, предложенная Sullivanon С.Е. и соавторами в 1981 году. В англоязычной литературе метод получил название CPAP – аббревиатура от английских слов Continuous Positive Airway Pressure (Калинина, 2013; Климко, 20096; Чазова, 2006). Применение CPAP-терапии у больных с сочетанием ИБС и СОАГС облегчает течение ИБС и улучшает прогноз (Пальман, 2007; Щегольков, 1999; Юдин, 2011; Peker, 2002).

Анализ состояния проблемы эндоваскулярного лечения и реабилитации больных ИБС показывает, что клиническая картина больных с СОАГС после операции изучена недостаточно. Существующие программы медицинской реабилитации больных ИБС, перенесших ЧТКА не полностью отвечают современным требованиям, в реабилитационных мероприятиях недостаточно учитываются синдромно - патогенетический подход (Боголюбов, 2007; Сидельников, 2002; Пономаренко, 2016)³.

Цель исследования состояла в выявлении частоты СОАГС, изучении особенностей клинической картины, состояния кардиореспираторной системы, психологического состояния у больных ИБС после ЧТКА и разработке программы медицинской реабилитации больных с применением CPAP - терапии.

Гипотеза исследования

Не менее чем в 1/3 случаев у оперированных больных ИБС встречается СОАГС. Наличие СОАГС существенно утяжеляет состояние оперированных больных ИБС, что недостаточно учитывается и не отражено в современной научной литературе при

¹ Российская газета (специальный выпуск), №90/1, 2013 г.

² Бузунов, Р. В., & Легейда, И. В. (2010). *Храп и Синдром обструктивного апноэ сна*. Учебное пособие для врачей. М., 15-16.

³ Данилов, Ю. А., Ардашев, В. Н., & Карташов, В. Т. (2002). *Руководство по восстановительному лечению больных ИБС, перенесших реконструктивные операции на коронарных сосудах*. М., 7-89.

разработке программ медицинской реабилитации этой категории больных. Применение СРАР терапии повышает эффективность реабилитационных мероприятий, улучшает качество жизни данной категории больных и снижает риск развития у них осложнений.

Материалы и методы

С целью выявления частоты СОАГС, изучения особенностей клинической картины, состояния кардиореспираторной системы, психологического состояния больных ИБС после ЧТКА проведено обследование 245 больных, поступивших в реабилитационный центр (РЦ) на 5,6+ 2,2 сутки после операции. Все обследованные - мужчины в возрасте от 48-64 лет (средний возраст 54,4+6,8 года).

При поступлении в РЦ пациентам проводились общеклинические, лабораторные, инструментальные, психологические методы исследования.

Клинические исследования включали определение индекса массы тела (ИМТ), охвата шеи пациента, оценку абдоминального типа ожирения. Оценка дневной сонливости проводилась путем анкетирования с использованием «Опросника дневной сонливости», позволяющего произвести ее оценку в баллах по Шкале сонливости Эпфорта (ESS).

Для диагностики СОАГС назначался респираторный мониторинг с помощью аппарата SOMNOchek фирмы Waimann (Германия), регистрирующий следующие параметры: кислородное насыщение (Sp O₂; пульсоксиметрия); частоту пульса; дыхательный поток (через термисторы); звуки храпа (через микрофон); положение пациента, грудное и брюшное дыхательные усилия.

Состояние кардиореспираторной системы оценивалось суточным мониторингом артериального давления (СМАД); электрокардиографического исследования (ЭКГ); суточного мониторинга ЭКГ; функции внешнего дыхания (ФВД); эхокардиографии (ЭХОКГ); исследования толерантности к физической нагрузке (ТФН). Психологическое исследование включало тест Спилберга-Ханина, по которому определяли уровень личностной тревожности (ЛТ) и ситуационно обусловленной (РТ), и теста САН.

Клинический диагноз СОАГС устанавливался в случае наличия у пациента: ИМТ > 29 кг/м², охвата шеи пациента > 43 см, АД > 140/90 мм.рт.ст.,

индекса дневной сонливости > 9 баллов, жалобы на громкий храп во время сна. Степень тяжести СОАГС оценивалась по индексу апноэ/ гипопноэ (ИА/Г). Классификация American Academy of Sleep⁴.

Для оценки эффективности реабилитационных программ пациенты ОГ были разделены на две группы, сопоставимые по возрасту, тяжести течения ИБС, степени тяжести СОАГС, медикаментозному лечению по 30 человек в каждой. Реабилитация больных контрольной группы (КГ) проводилась по программе реабилитации больных ИБС после ЧТКА, которая включала: климатодвигательный режим, гипохолестеринемическую диету, лечебную гимнастику, дозированную ходьбу, велотренировки, аппаратную физиотерапию (низкоинтенсивное лазерное излучение на область рубца, внутривенную гелий-неоновую терапию), медикаментозную терапию, обучение в «Школе кардиологических больных». Больные основной группы (ОГ) дополнительно получали СРАР-терапию, обеспечивающую поддержание в дыхательных путях непрерывного положительного воздушного давления.

Полученные результаты обследования и их обсуждение

Полученные данные ранее в медицинской литературе не представлены. В результате проведения кардиореспираторного мониторинга у 92(35,7%) больных ИБС после ЧТКА выявлен СОАГС. При этом СОАГС легкой степени диагностирован у 31(33,6%), средней степени у 37(40,2%), тяжелой степени у 24(26,2%) больных.

При поступлении в РЦ у больных преобладали жалобы кардиологического характера: на боли за грудиной - 14 (15,5%) ОГ, 2(4,6%) в КГ; одышку при физических нагрузках - 52(56,6%) ОГ, 6(13,8%) в КГ; чувство сердцебиения - 66(71,7%) ОГ, 7(16,1%) в КГ; утреннюю головную боль - 72 (76,2%) ОГ, 9(20,7%) в КГ; лабильность цифр АД - 92(100%) ОГ, 9(20,7%) в КГ; жалобы связанные по-видимому с СОАГС: раздражительность - 73(79,4%) ОГ, 4(9,2%) в КГ; нарушение сна- 92(100%) больных ОГ, 5(11,5%) в КГ, избыточная дневная сонливость-92(100%) ОГ, 5(11,5%)КГ; ночной храп-92(100%) ОГ.

При объективном обследовании больных ОГ ИМТ составил- 34,7±6,5 кг/м², в КГ 28,1±6,2 кг/м²; объем шеи (ОШ)- ОГ 43,1±1,1 см., в КГ- 40,1±1,3 см; объем талии (ОТ) ОГ- 117,5±5,6 см., в КГ- 101,2±4,5.

⁴ Medicine Task Force, 1999г.

Таким образом, наличие СОАГС ассоциировано с более тяжелой клинической картиной ИБС, избыточной дневной сонливостью, ночным храпом, головными болями по утрам, более высоким ИМТ, ОТ, ОШ.

В ходе изучения биохимического анализа крови липидный спектр больных ОГ и КГ статистически достоверно не отличался, так как перед оперативным лечением 79,4 % пациентов принимали статины на протяжении от 2-х месяцев до 3 лет. Однако, с ростом ИА/Г получен статистически достоверный рост уровня общего холестерина от $4,99 \pm 0,22$ ммоль/л у пациентов легкой степени тяжести СОАГС, до $5,32 \pm 0,20$ ммоль/л у больных тяжелой степени тяжести СОАГС, индекса атерогенности от $3,59 \pm 0,25$ до $4,39 \pm 0,19$ соответственно.

У больных ОГ диагностировано нарушение ФВД по обструктивному типу, характеризующееся снижением ЖЕЛ $78,2 \pm 2,3\%$, индекса Тиффно $77,9 \pm 4,3\%$ менее 80% от должного, в КГ $88,9\% \pm 3,5\%$ и $80,2\% \pm 6,9\%$ соответственно.

При проведении суточного мониторирования ЭКГ у 67,1% пациентов ОГ зарегистрирована наибольшая эктопическая активность в ночное время, проявляющаяся синусовой аритмией у 55(59,7%) больных, миграцией водителя ритма у 29(31,5%) больных, предсердной и желудочковой экстрасистол у 8 (8,6%) больных, и полное или почти полное отсутствие днем, что согласуется рядом исследований (Клячкин, 2000), и по мнению авторов связано со снижением вагусной активности и нарушением баланса вегетативных влияний на синусовый ритм в пользу симпатического отдела вегетативной нервной системы (Чазова, 2006).

При изучении СМАД у больных ОГ САД выше ($152,8 \pm 13,5$ мм рт.ст) по сравнению с КГ ($142,1 \pm 13,1$ мм рт.ст.) и ДАД в ОГ ($95,8 \pm 10$ мм рт.ст.) в КГ ($85,1 \pm 12,7$ мм.рт.ст. У больных с СОАГС отмечается нарушения циркадного ритма АД с отсутствием его адекватного снижения ночью (нондипперы).

По данным ЭХОКГ выявлено снижение сократительной способности миокарда, так ФВ больше снижена в ОГ $48,6 \pm 2,3\%$, в КГ $52,4 \pm 3,2\%$, увеличение КСО($161,2 \pm 6,3$ мл) и КДО($168,3 \pm 6,5$ мл) в ОГ, в КГ ($71,5 \pm 5,3$ мл) соответственно($73,3 \pm 6,2$ мл.).

При проведении ВЭМ пробы выявлено снижение толерантности физической нагрузки у всех больных после ЧТКА, но более выраженное в ОГ($79,6 \pm 7,5$ Вт), в КГ ($92,6 \pm 3,9$) ($p < 0.01$).

При изучении психологического состояния больных по тесту САН выявлено снижение показателей в ОГ: самочувствие - $3,2 \pm 0,5$; активность - $3,4 \pm 1,3$; настроение - $3,8 \pm 0,7$ в сравнении с КГ самочувствие - $3,6 \pm 0,3$; активность - $3,7 \pm 1,5$; настроение - $4,1 \pm 0,5$. По данным результата психологического состояния по тесту Спилберга – Ханина РТ более выражена в ОГ($49,3 \pm 2,3$ балл), менее в КГ ($45,5 \pm 2,1$ балл).

Таким образом, клинико-функциональные исследования выявили более выраженную дыхательную и сердечную недостаточность у больных ОГ, что подтверждает ранее высказанную гипотезу об утяжелении состояния больных ишемической болезнью сердца после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики из-за наличия синдрома обструктивного апноэ-гипопноэ сна.

В результате комплексной медицинской реабилитации у больных обеих реабилитационных групп отмечалось улучшение самочувствия. Однако положительная динамика большинства клинических, функциональных, психологических показателей у больных в ОГ, получавших СРАР – терапию была более выраженной в сравнении с больными КГ без СРАР – терапии.

В ходе проведенного курса реабилитации уменьшилось количество больных, предъявляющих жалобы на ангинозные боли с $15,5\%$ до $3,3\%$ в ОГ и с $4,6\%$ до $3,6\%$ в КГ, на одышку с $56,6\%$ до $13,2\%$ в ОГ и с $13,8\%$ до $9,7\%$ в КГ, сердцебиение с $71,7\%$ до $6,6\%$ в ОГ и с $16,1\%$ до $13,3\%$ в КГ.

У 85,6% пациентов ОГ нормализовался ночной сон, уменьшилась дневная сонливость по Шкале Эпфорта с $15,5 \pm 5,5$ до $3,0 \pm 1,2$ баллов, снизилась масса тела в среднем на $5,5 \pm 2,24$ кг, снизился ИМТ с $34,7 \pm 6,5$ кг/м². до $30,3 \pm 2,1$ кг/м².

У больных ОГ произошло статистически достоверное снижение И/АГ с $14,31 \pm 1,48$ до $4,41 \pm 1,45$ соб/час легкой, с $17,34 \pm 2,81$ соб/час средней, с $51,7 \pm 2,71$ до $12,42 \pm 2,69$ соб/час тяжелой степени.

В результате комплексной реабилитации у больных ОГ улучшился липидный обмен: произошло снижение общего холестерина с $5,32 \pm 0,20$ до $5,11 \pm 0,47$ ммоль/л., за счет повышения ХСЛПВП с $0,77 \pm 0,24$ до $1,32 \pm 0,26$ ммоль/л, снижения ХСЛПНП с $4,11 \pm 0,41$ до $3,10 \pm 0,29$ ммоль/л, ТГ с $2,89 \pm 0,03$ до $2,11 \pm 1,04$ ммоль/л, что свидетельствует о благоприятном влиянии предложенной программы комплексной реабилитации на обменные процессы больных.

При СМАД в ОГ нормализовалось САД с $152,8 \pm 13,5$ и $95,8 \pm 10$ мм рт. ст. до $136,5 \pm 4,2$ и $83,2 \pm 5,5$ мм рт. ст. Произошло статистическое снижение дневного САД и ДАД за сутки с $141,6 \pm 14$ мм рт. ст. и $88,4 \pm 11,3$ мм рт. ст. до $136,9 \pm 13,2$ мм рт. ст. и $83,2 \pm 5,5$ мм рт. ст. Выявлена тенденция к снижению ночного уровня САД и ДАД с $138,9 \pm 14$ мм рт. ст. и $84,4 \pm 8,7$ мм рт. ст. до $129,8 \pm 10,1$ мм рт. ст. и $79,3 \pm 8,9$ мм рт. ст. соответственно. У пациентов ОГ в отличие КГ выявлено достоверное снижение СНС САД с $6,2 \pm 6,4\%$ до $9,4 \pm 5,3\%$ и СНС ДАД $9,1 \pm 7,0\%$ и $10,2 \pm 6,9\%$.

В результате реабилитации в ОГ произошло улучшение показателей ФВД, в виде увеличения ЖЕЛ, ОФВ1, индекса Тиффно, МОС 50. У больных ОГ прирост показателей был статистически достоверный, у больных КГ имели тенденцию к улучшению. Уменьшение обструкции произошло за счет снижения массы тела и соответственно ИМТ, ОШ, ОТ.

Комплексная реабилитация с применением СРАР-терапии оказала благоприятное влияние на показатели толерантности к физической нагрузке. При проведении ЭХОКГ у больных ОГ произошло статистически достоверное увеличение УО с $62,63 \pm 5,52$ мл до $72,23 \pm 4,32$ мл ($p < 0,05$), улучшилась сократительная способность миокарда (увеличение ФВ $48,6 \pm 2,3\%$ до $54,5 \pm 2,1\%$ ($P < 0,05$), что привело к увеличению мощности пороговой нагрузки с $79,6 \pm 7,5$ Вт до $112,5 \pm 7,8$ Вт ($P < 0,001$) объема выполненной работы. Это указывает на улучшение сократительной способности миокарда, центральной и внутрисердечной гемодинамики, что обусловлено улучшением общего и тканевого кислородного режимов на фоне экономного потребления кислорода и повышения эффективности выполняемой работы (таб.№1).

Полученные данные подтверждают ранее высказанное предположение, что включение в комплексную программу медицинской реабилитации СРАР-терапии приводит к существенному улучшению состояния кардиореспираторной системы больных и основанием возможного повышения эффективности медицинской реабилитации.

У пациентов по данным теста Спилбергера – Ханина снизилась реактивная тревожность (РТ): статистически достоверно с $49,3 \pm 2,3$ балла до $38,1 \pm 2,5$ балла ($p < 0,01$) в ОГ, с $45,3 \pm 2,1$ до $44,1 \pm 2,3$ балла ($p > 0,05$) в КГ. Существенных изменений личностной тревожности (ЛТ) не произошло. По данным теста САН у пациентов ОГ самочувствие достоверно статистически улучшилось с $3,2 \pm 0,5$ до $5,3 \pm 0,7$ ($p < 0,05$), настроение с $3,8 \pm 0,7$ до $6,3 \pm 0,5$ ($p < 0,05$), повысилась активность с $3,4 \pm 1,3$ до $5,6 \pm 1,5$ ($p < 0,05$). У пациентов ОГ нормализовался ночной сон, уменьшилась дневная сонливость, восстановилась активность днем. У пациентов КГ изменения показателей по тесту САН оказались не достоверными, показатели самочувствия увеличились с $3,6 \pm 0,3$ до $4,8 \pm 0,5$ ($p > 0,05$), активности с $3,7 \pm 1,5$ до $4,7 \pm 1,7$ ($p > 0,05$), настроение с $4,1 \pm 0,5$ до $5,3 \pm 0,7$ ($p > 0,05$).

Распределение больных ОГ по ФК после проведения реабилитации свидетельствует о переходе большинства пациентов в более легкие I ФК и II ФК, и уменьшении III ФК. В результате реабилитации в ОГ в I ФК перешли 11(36,6 %) больных, во II ФК переведено 2(6,6%) больных. В КГ в результате реабилитации в I ФК перешли 6(20 %) больных, во II ФК переведено 1(3,3%) больной, в III ФК остался 1(3,3%) пациент.

Применяемая комплексная реабилитационная программа больных ИБС с СОАГС после ЧТКА, до-

Таблица 1

Изменения толерантности к физической нагрузке, центральной и внутрисердечной гемодинамики в процессе реабилитации больных ИБС, перенесших ЧТКА, ($M \pm m$)

Показатели	ОГ (n-30)		КГ (n-30)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
УО, мл	$62,63 \pm 5,52$	$72,23 \pm 4,32^*$	$62,61 \pm 5,51$	$69,49 \pm 4,30$
ФВ, %	$48,6 \pm 2,3$	$54,5 \pm 2,1^*$	$48,8 \pm 2,1$	$51,8 \pm 1,9$
КСО, мл	$73,3 \pm 6,2$	$67,5 \pm 6,2^*$	$73,1 \pm 6,4$	$69,5 \pm 6,0$
КДО, мл	$168,3 \pm 6,5$	$159,8 \pm 8,3$	$168,1 \pm 6,7$	$166,22 \pm 8,5$
Мощность пороговой нагрузки, Вт	$79,6 \pm 7,5$	$112,5 \pm 7,8^{**}$	$92,6 \pm 3,9$	$109,5 \pm 3,7$

** -достоверность различия показателей $p < 0,01$

* -достоверность различия показателей $p < 0,05$

полненная CPAP – терапией, устраняет обструкцию дыхательных путей на уровне глотки. Это ведет к уменьшению активации симпатической нервной системы, циклической гипоксии, гиперкапнии, устранению респираторного алкалоза, нормализации колебаний внутригрудного давления, стабилизации АД, улучшению сократительной способности миокарда, восстановлению синусового ритма, нормализации липидного обмена, что обеспечивает существенное повышение толерантности к физической нагрузке, улучшению психоэмоционального состояния, приросту реабилитационного эффекта.

Заключение

Таким образом, в ходе проведенного исследования выявлено, что в 35,7% случаях у оперированных больных ИБС встречается СОАГС.

Наличие СОАГС ассоциировано с более тяжелой клинической картиной ИБС, избыточной дневной сонливостью, ночным храпом, головными болями по утрам, с более высоким индексом массы тела, плохо поддающейся коррекции артериальной гипертензии, наличием сердечных аритмий во время сна, коррелирующих со степенью выраженностью СОАГС. Для повышения эффективности реабилитационных мероприятий, улучшения качества жизни данной категории больных и снижения риска развития у них осложнений целесообразно включение в комплексную программу медицинской реабилитации больных ИБС с СОАГС после ЧТКА метод неинвазивной респираторной поддержки – CPAP терапии.

Литература

- Аретинский, В. Б., Антюфьев, В. Ф., Щегольков, А. М., Беякин, С. А., Будко, А. А., Шакула, А. В., & Климко, В. В. (2007). *Восстановительное лечение больных ишемической болезнью сердца после хирургической реваскуляризации миокарда*. Научное издание: Екатеринбург-Москва.
- Бабак, С. Л., Голубев, Л. А., & Горбунова, М. В. (2010). *Дыхательные расстройства и нарушения сна. Практическое руководство*. Атмосфера.
- Боголюбов, В. М. (2007). *Медицинская реабилитация. Руководство для врачей*, 3, 3-146.
- Будко, А. А. (2002). *Система медицинской реабилитации военнослужащих, перенесших аортокоронарное шунтирование, в многопрофильном реабилитационном госпитале*. [Докторская диссертация]. Москва, Россия.
- Калинина, С. В., Юдин, В. Е., Щегольков, А. М., & Климко, В. В. (2013). Комплексная программа медицинской реабилитации больных ишемической болезнью сердца с синдромом обструктивного апноэ-гипопноэ сна после коронарной ангиопластики. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*, 4 (8), 124-130.
- Климко, В. В., Стариков, С. М., & Калинина, С. В. (2011). Выявление и коррекция синдрома обструктивного апноэ у больных ИБС после чрескожной транскатетерной ангиопластики. *Военно-медицинский журнал*, 12, 39-40.
- Климко, В. В. (2009). *Оптимизация этапной медицинской реабилитации больных ишемической болезнью сердца, перенесших коронарное шунтирование* [Докторская диссертация]. Москва.
- Клячкин, Л. М., & Щегольков, А. М. (2000). *Медицинская реабилитация больных с заболеваниями внутренних органов*. Медицина.
- Мандрыкин, С. Ю. (2005). *Медицинская реабилитация больных ишемической болезнью сердца, перенесших чрескожную транскатетерную коронарную ангиопластику* [Кандидатская диссертация]. Москва, Россия.
- Мандрыкин, С. Ю., Щегольков, А. М., & Анучкин, А. А. (2004). Современное состояние проблемы эндоваскулярного лечения и реабилитации больных ишемической болезнью сердца. *Физиотерапия, бальнеология, реабилитация*, 3, 38-42.
- Пальман, А. Д. (2007). *Синдром обструктивного апноэ во сне в клинике внутренних болезней*. Москва.
- Пономаренко, Г. Н. (2016). *Физическая и реабилитационная медицина: национальное руководство*. ГЭОТАР – Медиа.
- Сидельников, А. В. (2002). *Сравнительная оценка отдаленных результатов стентирования коронарных артерий проводочным стентом Crossflex и транскатетерной баллонной ангиопластики у больных ИБС* [Кандидатская диссертация]. Научно-практический центр интервенционной кардиоангиологии]. Москва, Россия.
- Чазова, И. Е., & Литвин, А. Ю. (2006). Синдром обструктивного апноэ во время сна и связанные с ним сердечно-сосудистые осложнения, *Российский кардиологический журнал*, 1, 75-86.
- Чучалин, А. Г. (2009). *Пульмонология: Национальное руководство*. ГЭОТАР- Медиа.
- Щегольков, А. М., Клячкин, Л. М., Будко, А. А., & Климко, В. В. (1999). Оптимизация построения реабилитационной программы больных с ИБС перенесших операцию АКШ на госпитальном

- этапе реабилитации. В *Современные подходы к профессиональной и медицинской реабилитации спасателей* (с. 140-141).
- Щегольков, А. М., & Мандрыкин, С. Ю. (2006). Медицинская реабилитация больных ишемической болезнью сердца, перенесших чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*, 6, 6-10.
- Юдин, В. Е., Щегольков, А. М., Климко, В. В., Будко, А. А., Стариков, С. М., Калинина, С. В. (2011). Повышение эффективности медицинской реабилитации больных ишемической болезнью сердца с синдромом обструктивного апноэ-гипопноэ сна после чрескожной транслюминальной ангиопластики, *Вестник восстановительной медицины*, 5(45), 25 -27.
- Milleron, O., Pillière, R., Foucher, A., de Roquefeuil, F., Aegerter, P., Jondeau, G., Raffestin, B. G., & Dubourg, O. (2004). Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study. *European Heart Journal*, 25,9, 728-734. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.02.008>
- Peker, Y., Hedner, J., Norum, J., Kraiczi, H., & Carlson, J. (2002). Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 166, 159-65. <https://doi.org/10.1164/rccm.2105124>
- Shamsuzzaman, A. S., Gersh, B. J., & Somers, V. K. (2003). Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA*, 290(14), 1906-1914. <https://doi.org/10.1001/jama.290.14.1906>

The Features of the Clinical Condition and Medical Rehabilitation of Patients with Ischemic Sergeum Disease, who Transferred Percutaneous Transthyminal Coronary Angioplasty with Apnea-Hypopnea Syndrome, Under Conditions of a Rehabilitation Center

Vladimir E. Yudin

*Moscow University of Food Production
11 Volokolamskoe highway, Moscow, 125080, Russian Federation
E-mail: yudinve@mgupp.ru*

Vasily V. Klimko

*Moscow University of Food Production
11 Volokolamskoe highway, Moscow, 125080, Russian Federation
E-mail: klimkovv@mgupp.ru*

Alexander M. Schegolkov

*Moscow University of Food Production
11 Volokolamskoe highway, Moscow, 125080, Russian Federation
E-mail: shhegolkovam@mgupp.ru*

Vladimir P. Yaroshenko

*Moscow University of Food Production
11 Volokolamskoe highway, Moscow, 125080, Russian Federation
E-mail: yaroshenkovp@mgupp.ru*

Andrey A. Budko

*Moscow University of Food Production
11 Volokolamskoe highway, Moscow, 125080, Russian Federation
E-mail: budkoa@mgupp.ru*

Evgeny S. Kosuhin

*Moscow University of Food Production
11 Volokolamskoe highway, Moscow, 125080, Russian Federation
E-mail: kosuhines@mgupp.ru*

The article presents the materials to identify the frequency of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSA), the investigation of the features of the clinical picture of the cardiorespiratory system and the psychological state of patients with ischemic heart disease (CHD) after percutaneous transluminal coronary angioplasty, development and implementation of a program of medical rehabilitation of patients with non-invasive respiratory support constant positive pressure in the respiratory tract (CPAP therapy). General clinical, laboratory, instrumental and psychological research methods were used for the study.

It was revealed that in 35.7% of cases in operated patients with coronary heart disease sleep apnea-hypopnea syndrome can be found. The presence of OSA is associated with a more severe clinical picture of CHD, excessive daytime drowsiness, night snoring, headaches in the morning, a higher body mass index, poorly correctable hypertension, the presence of cardiac arrhythmias during sleep, correlating with the degree of severity of OSA. The inclusion in the comprehensive program of medical rehabilitation of patients with coronary heart disease with OSA after percutaneous transluminal coronary angioplasty of the method of non-invasive respiratory support – CPAP therapy provided an increase in the effectiveness of rehabilitation measures, improving the quality of life of this category of patients and reducing the risk of complications. It is shown that application of complex clinical-psychological research of patients with CHD

Как цитировать

Yudin, V. E., Klimko, V. V., Schegolkov, A. M., Yaroshenko, V. P., Budko, A. A., & Kosuhin, E. S. (2019). The features of the clinical condition and medical rehabilitation of patients with ischemic sergeum disease, who transferred percutaneous transthyminal coronary angioplasty with apnea-hypopnea syndrome, under conditions of a rehabilitation Center. *Health, Food & Biotechnology*, 1(1), 59-68. <https://doi.org/10.36107/hfb.2019.i1.s166>

and OSA after percutaneous transluminal coronary angioplasty improves the efficiency of rehabilitation (the restoration of the functional capacity of the organism of the operated patients), early medical rehabilitation and return to work that significantly adds to the scientific concept of medical rehabilitation for cardiosurgical patients with ischemic heart disease and OSA after percutaneous transluminal coronary angioplasty.

Key words: Ischemic heart disease; obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome; noninvasive respiratory support with constant positive airway pressure (CPAP therapy); medical rehabilitation; percutaneous transluminal coronary angioplasty; quality of life.

References

- Aretinskij, V. B., Antjuf'ev, V. F., Shhegol'kov, A. M., Beljakin, S. A., Budko, A. A., Shakula, A. V., & Klimko, V. V. (2007). *Vosstanovitel'noe lechenie bol'nyh ishemicheskoy bolezni'serдца posle hirurgicheskoy revaskularizacii miokarda*. [Reconstructive treatment of patients with coronary heart disease after surgical myocardial revascularization]. Nauchnoe izdanie: Ekaterinburg-Moskva.
- Babak, S. L., Golubev, L. A., & Gorbunova, M. V. (2010). *Dyhatel'nye rasstrojstva i narushenija sna. Prakticheskoe rukovodstvo*. [Respiratory and sleep disorders. A practical guide]. Atmosfera.
- Bogoljubov, V. M. (2007). *Medicinskaja rehabilitacija. Rukovodstvo dlja vrachej*. [Medical rehabilitation. Guide for doctors], 3, 3-146.
- Budko, A. A. (2002). *Sistema medicinskoj rehabilitacii voennoslužhashchih, perennesshih aortokoronarnoe shuntirovanie, v mnogoprofil'nom reabilitacionnom gospi-tale*. [Medical rehabilitation system for military personnel who underwent coronary artery bypass grafting in a multidisciplinary rehabilitation hospital] [Doctoral dissertation]. Moscow, Russia.
- Kalinina, S. V., Judin, B. E., Shhegol'kov, A. M., & Klimko, V. V. (2013). Kompleksnaja programma medicinskoj rehabilitacii bol'nyh ishemicheskoy bolezni'serдца s sindromom obstruktivnogo apnoje-gipopnoje sna posle koronarnoj angioplastiki. [A comprehensive program of medical rehabilitation of patients with coronary heart disease with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome after coronary angioplasty]. *Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo Centra im. N.I. Pirogova* [Bulletin of the Pirogov National Medical and Surgical Center], 4(8), 124-130.
- Klimko, V. V., Starikov, S. M., & Kalinina, S. V. (2011). Vyjavlenie i korrrekci ja sindroma obstruktivnogo apnoje u bol'nyh IBS posle chreskozchnoj transluminal'noj angioplastiki. [Identification and correction of obstructive apnea syndrome in patients with coronary heart disease after percutaneous transluminal angioplasty.] *Voennomedicinskij zhurnal* [Military Medical Journal], 12, 39-40.
- Klimko, V. V. (2009). *Optimizacija jetapnoj medicinskoj rehabilitacii bol'nyh ishemicheskoy bolezni'serдца, perennesshih koronarnoe shuntirovanie*. [Optimization of staged medical rehabilitation of patients with coronary heart disease after coronary artery bypass grafting] [Doctoral dissertation]. Moscow, Russia.
- Kljachkin, L. M., & Shhegol'kov, A. M. (2000). *Medicinskaja rehabilitacija bol'nyh s zabolevanijami vnutrennih organov*. [Medical rehabilitation of patients with diseases of the internal organs.] Medicina.
- Mandrykin, S. Ju. (2005). *Medicinskaja rehabilitacija bol'nyh ishemicheskoy bolezni'serдца, perennesshih chreskozchnuju transluminal'nuju koronarnuju angioplastiku*. [Medical rehabilitation of patients with coronary heart disease who underwent percutaneous transluminal coronary angioplasty] [Doctoral dissertation]. Moscow, Russia.
- Mandrykin, S. Ju., Shhegol'kov, A. M., & Anuchkin, A. A. (2004). *Sovremennoe sostojanie problemy jendovaskuljarnogo lechenija i rehabilitacii bol'nyh ishemicheskoy bolezni'serдца*. [The current state of the problem of endovascular treatment and rehabilitation of patients with coronary heart disease], *Fizioterapija, bal'neologija, rehabilitacija*. [Physiotherapy, balneology, rehabilitation], 3, 38-42.
- Pal'man, A. D. (2007) *Sindrom obstruktivnogo apnoje vo sne v klinike vnutrennih boleznej*, [Syndrome of obstructive sleep apnea in the clinic of internal diseases]. Moskva.
- Ponomarenko, G. N. (2016). *Fizicheskaja i reabilitacionnaja medicina: nacional'noe rukovodstvo* [Physical and rehabilitation medicine: national leadership]. GJeOTAR – Media.
- Sidel'nikov, A. V. (2002). *Sravnitel'naja ocenka otdalennyh rezul'tatov stentirovanija koronarnyh arterij provolochnym stentom Crossflex i transluminal'noj ballonnoj angioplastiki u bol'nyh IBS*. [Comparative evaluation of long-term results of coronary artery stenting with Crossflex wire stent and transluminal balloon angioplasty in patients with coronary artery disease] [Candidate dissertation, Scientific and Practical Center for Interventional Cardioangiologiy]. Moscow, Russia.
- Chazova, I. E., & Litvin, A. Ju. (2006). Sindrom obstruktivnogo apnoje vo vremja sna i svjazannye

- s nim serdechno-sosudistye oslozhnenija, [Obstructive sleep apnea syndrome and related cardiovascular complications], *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal* [Russian Journal of Cardiology], 1, 75-86.
- Chuchalin, A. G. (2009). *Pul'monologija: Nacional'noe rukovodstvo*. [Pulmonology: National Leadership] GJeOTAR- Media.
- Shhegol'kov, A. M., Kljachkin, L. M., Budko, A. A., & Klimko, V. V. (1999). Optimization of the construction of a rehabilitation program for patients with coronary heart disease who underwent CABG surgery at the hospital stage of rehabilitation. In *Sovremennye podhody k professional'noj i medicinskoj reabilitacii spasatelej* [Modern approaches to professional and medical rehabilitation of rescuers] (pp. 140-141).
- Shhegol'kov, A. M., & Mandrykin, S. Ju. (2006). Medical rehabilitation of patients with coronary heart disease who underwent percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Fizioterapija, bal'neologija i reabilitacija* [Physiotherapy, balneology and rehabilitation], 6, 6-10.
- Judin, V. E., Shhegol'kov, A. M., Klimko, V. V., Budko, A. A., Starikov, S. M., & Kalinina, S. V. (2011). Improving the efficiency of medical rehabilitation of patients with coronary heart disease with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome after percutaneous transluminal angioplasty. *Vestnik vosstanovitel'noj mediciny*, 5(45), 25 -27.
- Milleron, O., Pillière, R., Foucher, A., de Roquefeuil, F., Aegerter, P., Jondeau, G., Raffestin, B. G., & Dubourg, O. (2004). Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study. *European Heart Journal*, 25,9, 728-734. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.02.008>
- Peker, Y., Hedner, J., Norum, J., Kraiczi, H., & Carlson, J. (2002). Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 166, 159-65. <https://doi.org/10.1164/rccm.2105124>
- Shamsuzzaman, A. S., Gersh, B. J., & Somers, V. K. (2003). Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA*, 290(14), 1906-1914. <https://doi.org/10.1001/jama.290.14.1906>

Изучение влияния рецептурных ингредиентов на показатели качества мясных консервов для детского питания

Бакуменко Олеся Евгеньевна

ФГБОУ ВО «Московский Государственный Университет пищевых производств»

Адрес: 125080, Москва, Волоколамское шоссе, дом 11

E-mail: bacumenko@rambler.ru

Андреева Алеся Адольфовна

ФГБОУ ВО «Московский Государственный Университет пищевых производств»

Адрес: 125080, Москва, Волоколамское шоссе, дом 11

E-mail: andreevaaa@mgupp.ru

Алексеев Елен Викторовна

ФГБОУ ВО «Московский Государственный Университет пищевых производств»

Адрес: 125080, Москва, Волоколамское шоссе, дом 11

E-mail: elealekseenk@rambler.ru

Приводятся результаты исследовательской работы, показавшие актуальность использования мяса перепелов в производстве консервов для детей раннего возраста. Решить проблему обогащения разрабатываемого продукта биодоступным железом без ухудшения вкусовых качеств стало возможным за счет включения в одну из рецептур натурального источника высокоусваиваемого гемового железа – печени. Для обогащения консервов витаминами, минеральными веществами и фосфолипидами в рецептуры вносили перепелиное яйцо. Для обеспечения соотношения кальция и фосфора 1,3:1, рекомендованного для питания детей раннего возраста, в рецептуры добавляли минеральный кальциевый обогатитель из скорлупы куриных яиц. В качестве структурообразующего компонента использовали безглютеновое крупяное сырье. Показано влияние рецептурных ингредиентов и их композиций на пищевую, биологическую ценность и потребительские качества готового продукта. Разработаны рецептуры консервов, нутриентно адекватных специфике метаболических процессов детского организма, со сбалансированным соотношением омега-6/омега-3 полиненасыщенных жирных кислот. Консервы отличаются высокой пищевой и биологической ценностью, являются хорошими источниками минеральных веществ – фосфора, магния, калия, железа, селена, цинка, меди, витаминов – группы В, РР, Е, А, фолиевой кислоты, витаминоподобных соединений – холина и биотина. Установлено, что в течение срока хранения органолептические, физико-химические и гигиенические показатели не изменились и оставались в пределах нормы. В перспективе планируется установить гарантированный срок годности, подобрать наиболее эффективный упаковочный материал и клинически подтвердить эффективность продукта.

Ключевые слова: перепела; консервы; рецептуры; сбалансированность; биологически активные вещества; детское питание

Введение

Целью реализации Стратегии повышения качества пищевой продукции в РФ до 2030 года, утвержденной распоряжением Правительства Российской Федерации от 29 июня 2016 года №1364-р, является сохранение и укрепление здоровья различ-

ных возрастных групп населения и профилактика заболеваний, обусловленных неполноценным и несбалансированным питанием. В связи с этим одной из основных задач пищевой промышленности является расширение производства пищевой продукции на основе продовольственного сырья с высокой пищевой ценностью, отвечающего современным требованиям безопасности и качества.

Литературный обзор

Питание является одним из важнейших факторов, способствующих адаптации ребенка к внешнему миру и определяющих возможности роста и развития организма.

Регулярные обследования состояния здоровья и питания детей раннего возраста, свидетельствуют о наличии дефицитов пищевых веществ (белков, полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), витаминов, минеральных веществ и др.), приводящих к возникновению различных алиментарных заболеваний – рахита, гипотрофии и аллергии (60%); анемии (7%) (Ладодо, 2007; Бакуменко, 2013; Студеникин).

В настоящее время приблизительно 80 % населения России потребляет пищевую продукцию с несбалансированным соотношением ПНЖК омега-6/омега-3 (Исаев, 2016, с. 120, Исаев, 2012, с. 9). В рационах наблюдается дефицит различной интенсивности эссенциальных витаминов, минеральных веществ и полноценного животного белка; дисбаланс между соотношением кальция и фосфора, кальция и магния, что представляет серьезную угрозу для здоровья (Спиричев, 2004; Богатырев, 2016; Коденцова, 2018).

Высокая частота заболеваний, спровоцированных аллергическими реакциями, целиакией, нехваткой в рационах жизненно важных пищевых веществ, вызывает необходимость в поиске новых источников гипоаллергенного сырья (Isaev, 2001; Стефанова, 2006; Tutel'yan, 2014).

Научные и практические основы инноваций в сфере пищевых технологий, направленные на поиск новых способов и средств, обеспечивающих получение и гарантирующих безопасность и качество пищевой продукции для детей раннего возраста, с учетом пользы для здоровья, заложены в трудах российских и зарубежных ученых В.А. Тутельяна, В.Б. Спиричева, И.Я. Коня, К.С. Ладодо, А.В. Устиновой, Сэмс Алана, Дж. К. Мида и других авторов.

Теоретическое обоснование

Согласно рекомендациям педиатров, в рационе ребенка, начиная с 6-7 месяцев, должно присутствовать мясо, поскольку полноценный животный белок, содержащий все незаменимые аминокис-

лоты, необходим для интенсивного роста и формирования организма. Консервы из мяса птицы являются источником не только полноценного легкоусвояемого белка, но и витаминов, минеральных веществ (солей магния, фосфора, железа) и ряда микроэлементов, необходимых ребенку для роста и развития.

Детские мясные консервы промышленного выпуска усваиваются ребенком раннего возраста лучше, чем мясные блюда, приготовленные в домашних условиях. По мнению специалистов в области детского питания, в домашних условиях достаточно сложно в малых количествах соблюсти необходимое соотношение пищевых веществ (Фейнер, 2010). Мясные консервы для детей раннего возраста не только проходят строгий гигиенический контроль, но и изначально для них отбирается лучшее сырье (Мида, 2008). Современные технологии обеспечивают максимальное сохранение в консервах незаменимых аминокислот, витаминов, минеральных веществ и т.д., содержащихся в сырье, а технологическая обработка придает продукту свойства, отвечающие особенностям физиологического развития пищеварительной системы ребенка (Боровик, 2011)¹.

Особенность мяса птицы состоит в минимальном содержании соединительной ткани, что обуславливает его нежную консистенцию, высокую перевариваемость и усвояемость.

Мясо перепелов не считается традиционным в производстве консервов для детей раннего возраста, однако стоит отметить, что перепела служат источником высококачественного диетического мяса. Содержащийся в нем углеводсодержащий белок - овомукоид, способствует снижению аллергических реакций. В отличие от других видов мяса птицы, перепелиное мясо содержит больше белка и меньше жира. Аминокислотный состав богат всеми незаменимыми аминокислотами, аминокислотный скор выше, чем у других видов мяса, что свидетельствует о его высокой биологической ценности (Харчук, 2005; Стефанова, 2006; Бакуменко, 2011).

Перепелиный жир содержит меньше насыщенных жирных кислот (НЖК) и превосходит другие виды мясного сырья по содержанию ПНЖК. Так, по содержанию крайне дефицитной арахидоновой кислоты, перепелиный жир близок к грудному молоку (Алан, 2014; Конь, 2016).

¹ Устинова, А. В., Тимошенко, Н. В. (2003). Продукты для детского питания на основе мясного сырья. Учебное пособие. М.: Издательство ВНИИМП.

Мясо перепелов богато витаминным и минеральным составом. По содержанию витаминов А, В2, РР, минеральных солей кальция и магния, мясо перепелов превосходит другие виды мяса птиц и убойных животных. По содержанию железа оно сопоставимо лишь с мясом кролика (Стефанова, 2013).

Все вышеизложенное позволяет сделать заключение о целесообразности использования перепелиного мяса в качестве основного сырья для производства консервов детского питания.

При разработке рецептур мясных консервов подбор других ингредиентов осуществляли на основе требований к консервам для питания детей раннего возраста, сформулированных Всероссийским научно-исследовательским институтом птицеперерабатывающей промышленности (ВНИИПП) – филиалом ФГБНУ Федерального научного центра «Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт птицеводства» РАН^{2,3}. Соответствие этим требованиям можно обеспечить комбинированием основного компонента – гипоаллергенного мяса перепелов с ингредиентами, несущими полезные свойства различной направленности и интенсивности.

Создание нутриентно адекватных продуктов, не только обеспечивающих организм ребенка всеми необходимыми пищевыми веществами, но и использующихся для коррекции различных алиментарно-зависимых состояний, является весьма актуальной задачей.

В этой связи, целью работы явилось изучение влияния рецептурных ингредиентов и их комбинаций на пищевую, биологическую ценность и потребительские свойства консервов для детского питания.

Для достижения поставленной цели решали следующие задачи:

- научно обосновать выбор рецептурных ингредиентов для мясных консервов детского питания;
- научно обосновать и разработать рецептуры, выработать лабораторные образцы мясных консервов для детского питания;
- исследовать показатели качества консервов, их калорийность, пищевую и биологическую ценность;
- изучить показатели качества консервов в процессе хранения.

Исследование

Материалы

Объектами исследования в работе явились готовые консервы из мяса птицы для здоровых детей раннего возраста (с 6 месяцев).

Для выработки консервов применяли следующее сырье и материалы: мясо перепелов по ТУ 9211-367-23476484, ТУ 9211-062-23476484, ТУ 9211-373-23476484; мясо цыплят, цыплят-бройлеров для продуктов детского питания по ГОСТ Р 52306, ТУ 9211-306-23476484; мясо цыплят-бройлеров по ГОСТ 25391; мясо цыплят механической обвалки для продуктов детского питания по ГОСТ Р 52418; мясо цыплят механической обвалки по ТУ 9214-217-23476484; печень цыплят по ТУ 9212-312-23476484; яйца перепелиные пищевые по ТУ 9846-002-00419816; масла оливковое и льняное рафинированные, дезодорированные (с перекисным числом не более 2 ммоль активного кислорода/кг), разрешенные органами Роспотребнадзора России для производства продуктов детского питания; крупа гречневая не ниже первого сорта - по ГОСТ 5550-74; крупа рисовая по ГОСТ 6292; обогатитель минеральный (кальциевый) из скорлупы куриных яиц – по ТУ 10.18.11.046-93; соль поваренная пищевая без добавок, выварочная или молотая, помол № 0, 1, 2, не ниже первого сорта – по ГОСТ Р 51574; вода питьевая по ГОСТ Р 51232 или СанПиН 2.1.4.1074. Все сырье соответствовало требованиям СанПиН 2.3.2.1078.

Не допускалось применение сырья, замороженного более одного раза.

Оборудование

Для проведения исследований были разработаны 4 рецептуры мясных консервов, лабораторные образцы которых были получены следующим образом: подготовка рецептурных ингредиентов, тепловая обработка мясного сырья, составление консервной массы, измельчение, подогрев, наполнение, укупорка банок, стерилизация.

Методы исследования

Содержание сухих веществ в консервах определяли ускоренным методом; белок - по методу Кьельдаля; содержание жира – на лабораторном реф-

² Тутельян, В. А., & Конь, И. Я. (2004). Руководство по детскому питанию. Медицинское информационное агентство.

³ Тутельян В. А., & Скурихин И. М. (2002). *Химический состав российских продуктов питания: справочник*. ДеЛи принт.

рактометре; жирнокислотный состав определяли на газожидкостном хроматографе. Расчет химического состава разработанных консервов проводили с помощью справочников химического состава пищевых продуктов (Скурихин, 2002). Показатели аминокислотной сбалансированности белка проводили методом компьютерного моделирования согласно методологии Липатов Н.Н.

Коэффициент утилитарности аминокислотного состава (U), численно характеризующий сбалансированность незаменимых аминокислот по отношению к физиологической необходимой норме (эталонному значению) определяли по формуле (1):

$$U = C_{\min} * \sum A_{\text{э}i} / A_i \quad (1),$$

где $C_{\min}$ – минимальный скор незаменимых аминокислот по отношению к физиологически необходимой норме (эталон ФАО/ВОЗ, 1985 для детей до 1 года); A_i – массовая доля i -ой незаменимой аминокислоты в продукте, г/100г белка; $A_{\text{э}i}$ – массовая доля i -ой незаменимой аминокислоты, соответствующая физиологически необходимой норме (эталону), г/100 г белка.

Коэффициента рациональности аминокислотного состава (R_p) определяли по формуле (2):

$$R_p = U, \text{ если } C_{\min} \leq 1 \\ R_p = U / C_{\min}, \text{ если } C_{\min} > 1 \quad (2)$$

Коэффициент сопоставимой избыточности (σ) содержания незаменимых аминокислот характеризующий суммарную массу незаменимых аминокислот, не используемых на анаболические нужды в таком количестве белка оцениваемого продукта, которое эквивалентно по их потенциально утилизируемому содержанию 100 г белка эталона определяли по формуле (3):

$$\sigma = \sum (A_i - C_{\min} * A_{\text{э}i}) / C_{\min} \quad (3)$$

Для оценки жирнокислотной сбалансированности использовали критерий, представляющий собой частную интерпретацию общего критерия алиментарной адекватности, предложенного академиком Н.Н. Липатовым, А.Б. Лисицыным (4)

$$R = \left[\prod L_i / L_{\text{э}i}^{\text{sign}(1 - L_i / L_{\text{э}i})} \right]^{1/m} \quad (4)$$

где, R – коэффициент жирнокислотного соответствия, дол.ед.; L_i – массовая доля i -ой жирной кислоты, г/100 г жира; $L_{\text{э}i}$ – массовая доля i -ой жирной кислоты эталона, г/100 г жира.

Эталоном оценки жирнокислотной сбалансированности служило женское молоко ($R = 1$).

Показатель гидролитического распада жиров – кислотное число ($KЧ$) в консервах определяли титрованием свободных жирных кислот в спиртово-эфирном растворе жира водным раствором гидроксида калия.

Для оценки уровня развития окислительных процессов определяли пероксидное число жира ($ПЧ$), которое выражается количеством граммов йода, выделенного в кислой среде из йодида калия под действием пероксидов, содержащихся в 1 г жира. Метод основан на окислении йодистоводородной кислоты пероксидами, содержащимися в жире, с последующим титрованием выделившегося йода тиосульфатом натрия.

Расчет необходимого количества льняного масла проводили по формуле (5)

$$K = (\sum mn * C_n) / (\sum mn * C_m) \quad (5),$$

где K – необходимое соотношение омега-6/омега-3 ПНЖК; mn – масса соответствующего жирового компонента в композиции, г; C_n , (C_m) – концентрация линолевой (линоленовой) кислоты в соответствующем жировом компоненте, %.

Органолептические показатели продукта определяли по следующим показателям: внешний вид, цвет, запах, консистенция, вкус с использованием описательного метода и балльной оценки. Органолептические испытания проводили после получения результатов микробиологического анализа и завершения физико-химических испытаний, не ранее чем через 1 день после изготовления лабораторной партии.

Для достоверности результатов применяли статистический метод обработки экспериментальных данных, в ходе которого определяли среднее значение искомой величины из 5 повторностей, среднееквадратичное отклонение и доверительный интервал (Грачев, 2005). Математическое планирование проводили методом центрального униформ-ротатабельного планирования с последующей графической интерпретацией параметров оптимизации с помощью программ Biostat, Excell, MatStat и Statistika (Шириков, 2008).

Процедура исследования

При разработке рецептур консервов за основу принят их сырьевой и нутриентный состав.

В качестве основы использовали мясо птицы, предназначенное для производства продуктов детского питания, в количестве 40-60 % от рецептуры.

Источником жира в консервах служило мясо перепелов, цыплят, растительные масла, которые являются основным источником ПНЖК. Решить проблему обогащения разрабатываемых консервов биодоступным железом без снижения их пищевой ценности можно за счет включения в одну из рецептур натурального источника высокоусвояемого гемового железа – печени в количестве 13 г (что обеспечивает 40 % от физиологической нормы потребления (ФНП) для детей раннего возраста в железе) (МР 2.3.1.2432, 2008, с. 32-34).

Для обогащения консервов витаминами, минеральными веществами, фосфолипидами в одну из рецептур добавляли перепелиное яйцо в количестве 10 г (что обеспечит около 18 % от ФНП витамина А и др. пищевых веществ) (Mazo, 2018; Сидорова, 2018).

С целью обогащения углеводной составляющей продукта и создания нужной консистенции, чтобы не происходило отделение жидкой фазы, в рецептуры добавляли зерновой компонент.

Для обеспечения соотношения кальция и фосфора 1,3:1, рекомендованного для питания детей раннего возраста, в рецептуры добавляли минеральный кальциевый обогатитель из скорлупы куриных яиц.

Так как в мясных консервах должно содержаться не менее 40 % мясного сырья, для рецептуры №1 решено взять 55 % мяса перепелов, для рецептуры №2 – 35 % мяса перепелов и 25% мяса цыплят, для рецептуры №3 – 42 % мяса перепелов и 13 % печени цыплят, для рецептуры №4 – 45% мяса перепелов и 10% яичной массы.

Результаты и их обсуждение

Для оптимизации жирового компонента в одну из рецептур продукта было включено мясо цыплят.

По данным литературы установлено, что перепелиный жир содержит 31,79 % (к общей сумме жирных кислот) омега-6 ПНЖК и 0,43% омега-3 ПНЖК, что составляет $73,9 \div 1$. Жир цыплят содержит 17,14 % (к общей сумме жирных кислот) омега-6 ПНЖК и 1,18 % омега-3 ПНЖК, что составляет $14,25 \div 1$ (Скурихин, 2002).

Поэтому на следующем этапе исследования скорректирован жирнокислотный состав будущего продукта, а именно соотношение ПНЖК омега-6/омега-3, которое для детей раннего возраста должно быть $5..10 \div 1$.

Установлено, что для обогащения рецептурной композиции жирными кислотами омега-3 наиболее целесообразно использовать льняное масло, содержащее их в количестве 54 г/100 г, что выше, чем в других маслах. Стоит отметить, что льняное масло является предпочтительным источником ПНЖК омега-3, используется в профилактике и лечении атеросклероза, гипертонии и таких воспалительных заболеваний, как псориаз, ревматоидный артрит, экзема, рассеянный склероз и язвенный колит.

Расчет необходимого количества льняного масла проводили по формуле (5).

Расчеты показали, что для оптимального соотношения ПНЖК омега-6/омега-3 количество льняного масла в рецептурах будет варьироваться от 0,55 – 0,65 г на 100 г продукта.

В качестве источника мононенасыщенных жирных кислот (МНЖК) и приближения соотношения белкового и жирового компонентов к 1:1...0,8, рекомендованного в мясных продуктах, предназначенных для детей раннего возраста, в рецептуры было внесено оливковое масло в количестве 3,0 г.

Одной из задач исследования явилось обогащение углеводной составляющей продукта, создания пюреобразной консистенции и предотвращения отделения жидкой фазы. В этой связи необходимо добавление зернового компонента.

В качестве структурообразующих компонентов рекомендуется использовать крупы не содержащие глютен, например, гречневую и/или рисовую.

Критерием оценки для выбора вида крупы в рецептуре служил вкус готового продукта, который оценивали по пятибалльной шкале. Результаты балловой оценки консервов с добавлением рисовой и гречневой круп приведены на рисунке 1 (по оси у – баллы).

В результате проведенных исследований выявлено, что добавление рисовой крупы не изменяет вкусовых качеств продукта, в то время как привкус гречневой крупы выражен ярко.

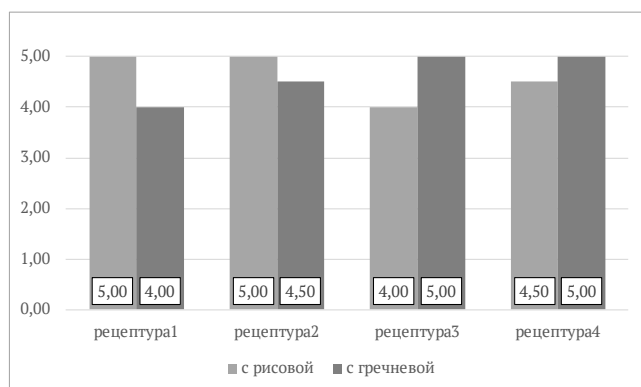


Рисунок 1. Сравнительная оценка вкуса консервов с добавлением рисовой и гречневой круп.

Таким образом, внесение той или иной крупы в соответствующие рецептуры зависело от присутствия других ингредиентов. Например, в рецептуры, содержащие только мясо перепелов и цыплят, была внесена рисовая крупа, с целью выделения насыщенного вкуса мясного сырья. А в рецептуры с добавлением перепелиного яйца или печени вносили гречневую крупу.

Анализируя полученные результаты, принято в рецептуры №1 и №2 добавлять рисовую крупу, чтобы подчеркнуть вкус перепелиного мяса, а в рецептуры №3 и №4 – гречневую. В рецептуру №3 гречневая крупа добавлялась еще и с той целью, чтобы обогатить продукт железом (дополнительно с печенью), так как в гречневой крупе железа содержится больше (6,7 мг на 100 г), чем в рисе (1 мг на 100 г)

Количество вносимого зернового компонента варьировали от 1 до 4 г. Критерием оценки служила консистенция готового продукта, определяемая с помощью баллового метода.

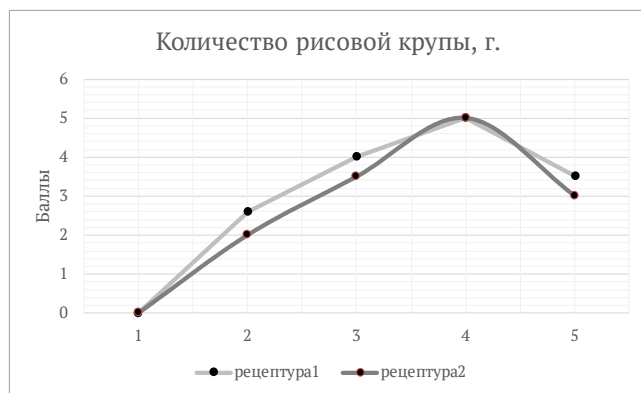


Рисунок 2. Органолептическая оценка консистенции консервов с различным содержанием рисовой крупы

Результаты исследований по оценке консистенции консервов с различным содержанием гречневой и рисовой круп представлены на рисунках 2 и 3.

Установлено, что оптимальной дозировкой крупы, обеспечивающей пюреобразную консистенцию продукту, является 3,0 г/100 г.

Решить проблему обогащения разрабатываемого продукта биодоступным железом без ухудшения вкусовых качеств возможно за счет включения в одну из рецептур натурального источника высокоусвояемого гемового железа – печени в количестве 13 г, что обеспечит до 40% от физиологической нормы потребления (ФНП) железа для детей раннего возраста.

Для обогащения консервов витаминами, минеральными веществами и фосфолипидами в одну рецептуру добавили перепелиное яйцо в количестве, обеспечивающем 17,5 % от ФНП в витамине А, 30 % в витамине В6, 38 % в витамине В12, 37 % в витамине РР, рекомендованных для детей до 1 года.

Для обеспечения соотношения кальция и фосфора 1,3:1, рекомендованного для питания детей раннего возраста, в рецептуры добавляли минеральный кальциевый обогатитель из скорлупы куриных яиц.

Установлена высокая усвояемость кальция из скорлупы яиц (до 85 %), ее высокая терапевтическая активность, нетоксичность при введении в пищевые продукты, отсутствие бактериального заражения. Кроме того, кальций яичной скорлупы не оказывал отрицательного действия на органолептические показатели продуктов. На основе полученных данных специалистами ВНИИПП был разработан рас-

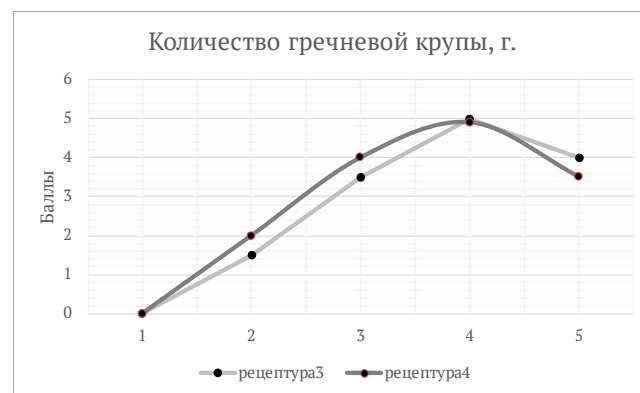


Рисунок 3. Органолептическая оценка консистенции консервов с различным содержанием гречневой крупы

творимый минеральный (кальциевый) премикс из скорлупы куриных яиц, который обеспечил получение однородной пюреобразной смеси с высокой (до 35%) усвояемостью кальция.

По данным химического состава рецептурных составляющих рассчитано необходимое количество минерального кальциевого обогатителя, вносимого в рецептуры, которое составило 0,4 г.

Российские врачи-педиатры считают, что поваренная соль необходима растущему организму, но в небольших количествах. В соответствии с СанПиН 2.3.2.1078-01 в консервах для питания детей раннего возраста количество соли не должно превышать 0,4 г на 100 г продукта⁴.

Учитывая, что в мясе и других рецептурных ингре-

диентах содержится до 0,1 г/100 г хлоридов, чтобы гарантировано не превысить норму, в рецептуры было добавлено по 0,2 г/100г поваренной соли.

В результате комплекса исследований получены рецептурные композиции консервов на основе мяса птицы для детского питания (таблица 1).

По рецептурам выработаны опытные образцы мясных консервов, изучены их некоторые физико-химические показатели и энергетическая ценность (таблица 2).

Полученные данные показали, что состав полученных консервов соответствует медико-биологическим рекомендациям для питания детей раннего возраста, а также они являются высокобелковыми продуктами.

Таблица 1

Рецептурные композиции консервов на основе мяса птицы для детского питания, г/100г

Наименование сырья	Рецептура 1 «Пюре из мяса перепелов»	Рецептура 2 «Пюре из мяса перепелов и цыплят»	Рецептура 3 «Пюре из мяса перепелов с печенью»	Рецептура 4 «Пюре из мяса перепелов с перепелиным яйцом»
Мясо перепелов	55,0	35,0	42,0	45,0
Мясо цыплят	-	25,0	-	-
Печень куриная	-	-	13,0	-
Яичная масса	-	-	-	10,0
Масло оливковое	3,0	3,0	3,0	3,0
Масло льняное	0,65	0,58	0,55	0,58
Крупа рисовая	3,0	3,0	-	-
Крупа гречневая	-	-	3,0	3,0
Обогатитель минеральный из скорлупы куриных яиц	-	0,4	-	0,4
Соль	0,2	0,2	0,2	0,2
Вода	38,15	32,82	38,25	37,82
Итого:	100,0	100,0	100,0	100,0

Таблица 2

Показатели качества консервов из мяса птицы

Показатели	Пюре из мяса перепелов	Пюре из мяса перепелов и цыплят	Пюре из мяса перепелов с печенью	Пюре из мяса перепелов с перепелиным яйцом	Норма по СанПиН 2.3.2.1078-01
Сухие вещества, %	25,3±0,20	26,3±0,21	24,2±0,19	24,8±0,20	Не менее 17
Белок, г	13,14±0,10	13,36±0,11	12,93±0,09	12,14±0,10	Не менее 7
Жир, г	8,73±0,03	9,62±0,35	7,99±0,28	9,12±0,32	3-12
Углеводы, г	2,36±0,01	2,28±0,01	2,03±0,01	2,04±0,01	-
Энергетическая ценность, ккал	140,57±1,87	149,18±2,04	131,70±1,97	138,83±1,99	80-180

⁴ Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы. СанПиН 2.3.2.1078-01. (2002) М.: Рит-экспресс.

Жирнокислотный состав консервов из мяса птицы представлен в таблице 3.

Жирнокислотный состав консервов из мяса птицы свидетельствует, что разработанные продукты по соотношению омега-6/омега-3 ПНЖК приближены к оптимальному значению, которое составило 5:1, т.е. нутриентно адекватны специфике питания детей раннего возраста.

По наличию и количеству незаменимых аминокислот, присутствующих в белке разработанного продукта установлено, что он близок к эталону (рисунк 4). Эталон служил белок куриного яйца.

На рисунке 5 приведены показатели биологической ценности консервов из мяса птицы.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что разработанные консервы имеют высокий аминокислотный скор, коэффициенты

рациональности и утилитарности близки к 1, что соответствует рациональному питанию.

Рассчитан витаминно-минеральный состав продукта, а также дана оценка эффективности при употреблении 100 г продукта детьми до 1 года.

Установлено, что продукт является источником минеральных веществ - фосфора, магния, калия, железа, селена, цинка, меди; витаминов группы В, РР, Е; витаминноподобных соединений - холина и биотина. Рассчитано, что при употреблении 100 г продукта в сутки удовлетворяется от 17 до 38 % от ФНП в фосфоре, магнии, калии; от 15 до 55 % в железе, меди и цинке.

Консервы «Пюре из мяса перепелов и цыплят» и «Пюре из мяса перепелов с перепелиным яйцом», обогащенные кальциевым обогатителем из скорлупы куриных яиц, удовлетворяют на 28 и 29 %% соответственно потребности ребенка до 1 года в

Таблица 3

Жирнокислотный состав липидов консервов

Жирные кислоты, г/100г продукта	Наименование консервов			
	Пюре из мяса перепелов	Пюре из мяса перепелов и цыплят	Пюре из мяса перепелов с печенью	Пюре из мяса перепелов с перепелиным яйцом
НЖК (сумма)	1,91	2,16	1,73	2,03
каприловая(10:0)	-	-	-	-
лауриновая(12:0)	-	0,01	-	-
тридекановая(13:0)	0,04	0,05	0,04	0,04
миристиновая(14:0)	0,01	0,01	0,01	0,01
пентадекановая(15:0)	1,38	1,51	1,23	1,44
пальмитиновая(16:0)	0,01	0,03	0,01	0,01
маргариновая(17:0)	0,44	0,51	0,41	0,50
стеариновая(18:0)	0,03	0,04	0,03	0,03
МНЖК (сумма)	3,75	4,27	3,49	4,32
миристолеиновая(14:1)	0,01	0,00	0,01	0,00
пальмитолеиновая(16:1)	0,31	0,38	0,26	0,33
гептадеценовая(17:1)	-	0,02	0,00	0,00
олеиновая(18:1)	3,41	3,82	3,20	3,95
гондоиновая(20:1)	0,03	0,04	0,03	0,03
миристолеиновая(14:1)	-	-	-	-
ПНЖК (сумма)	2,21	2,13	1,90	2,05
линолевая(18:2)	1,78	1,73	1,53	1,65
линоленовая(18:3)	0,37	0,35	0,32	0,34
арахидоновая (20:4)	0,06	0,05	0,06	0,06
Соотношение омега-6/омега-3	4,97:1	5,04:1	5,03:1	5,07:1
Коэффициент жирнокислотного соответствия, дол.ед.	I = 1...3	0,58	0,61	0,59
	I = 1...6	0,46	0,48	0,48

кальции; обеспечивают оптимальное для детей этого возраста соотношение Са:Р. Кроме того содержат витамины группы В, РР - 50 % от ФНП и витамина Е - 27% в среднем соответственно.

Консервы «Пюре из мяса перепелов с перепелиным яйцом» содержат витамин А в количестве 20 % от ФНП, а «Пюре из мяса перепелов с печенью» витамин А в количестве 137 % и фолацин – 84 % от ФНП.

Исследуемые продукты отличаются хорошими потребительскими свойствами, так как по органолептическим показателям получены высокие баллы.

Консервированные продукты должны быть безопасными и иметь гарантированный срок годности.

Нами изучены некоторые показатели качества продукта - органолептические и содержание сухих веществ, а также гигиенические – кислотные и перекисные числа.

Консервы фасовали в стеклянные банки массой нетто 100 г, укупоривали металлическими крышками и хранили в нерегулируемых условиях в течение 2 мес. Данные представлены на рисунках 6 и 7.

Из представленных данных видно, что перекисное и кислотное числа практически не изменились.

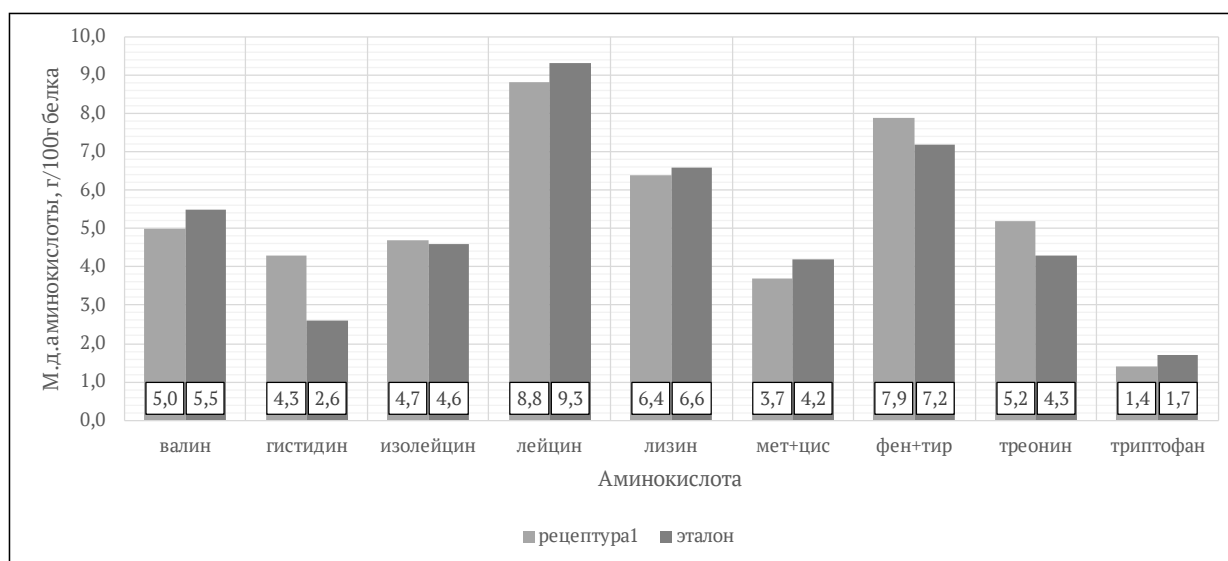


Рисунок 4. Сравнительные гистограммы аминокислотного состава суммарного белка «Пюре из мяса перепелов» и эталона



Рисунок 5. Коэффициенты аминокислотной сбалансированности консервов из мяса птицы

Также отмечено хорошее совпадение результатов опытов с данными органолептической оценки продукта. Таким образом, в результате исследования можно сделать вывод, что консервы обладают высокой сохранностью и качеством.

Заклучение

В результате проведенных исследований разработаны рецептуры консервов из мяса птицы для питания детей раннего возраста, нутриентно адекватных специфике метаболических процессов детского организма.

Подобрано основное и дополнительное сырье для производства консервов из мяса птицы для питания детей раннего возраста. В состав консервов входят следующие компоненты: мясо перепелов, мясо цыплят, масло оливковое и льняное, печень

цыплят, яйцо перепелиное, крупа гречневая или рисовая, минеральный кальциевый обогатитель из скорлупы куриных яиц, соль, вода.

Научно обоснованы и разработаны рецептуры консервов на основе мяса перепелов для питания детей раннего возраста, со сбалансированным соотношением омега-6/омега-3 ПНЖК, минеральных веществ - кальция и фосфора и дополнительно обогащенных натуральными источниками биологически активных веществ.

Получены лабораторные образцы консервов из мяса перепелов и исследованы их физико-химические, органолептические показатели и пищевая ценность, анализ которых показал, что состав полученных консервов соответствует медико-биологическим рекомендациям для питания детей раннего возраста, а также они являются высокобелковыми консервами.

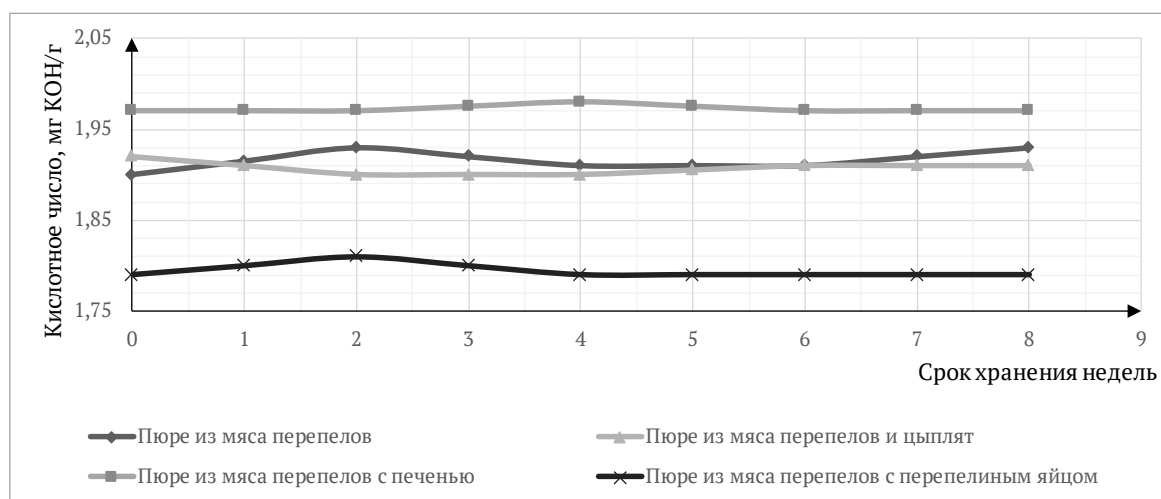


Рисунок 6. Изменение кислотного числа консервов в процессе хранения

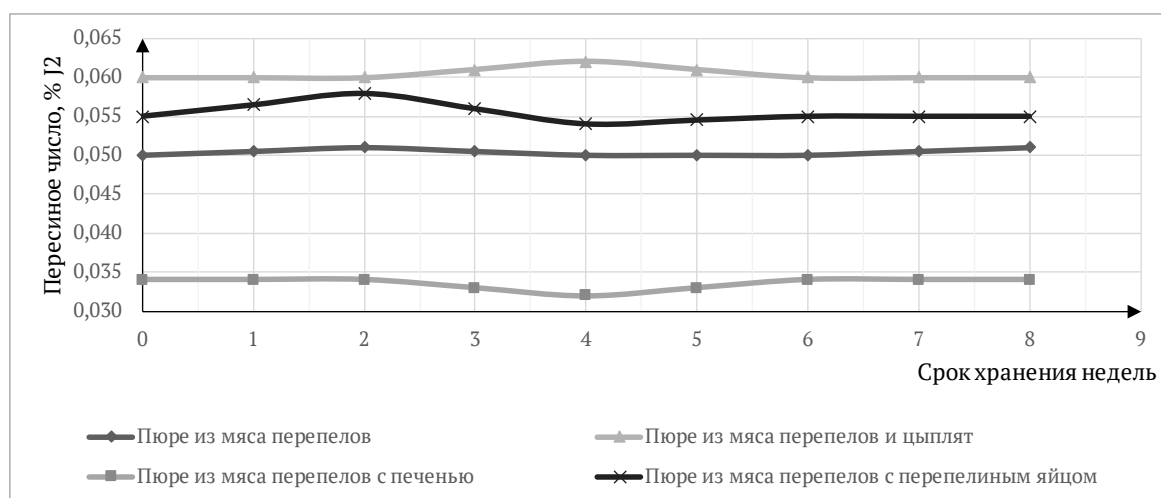


Рисунок 7. Изменение перекисного числа консервов в процессе хранения

Рассчитан химический состав и биологическая ценность разработанных консервов с помощью справочников химического состава пищевых продуктов и пакета прикладных программ Microsoft Excel. Анализ данных показал, что разработанные консервы обладают высокой биологической ценностью и нутриентно адекватны специфике питания детей раннего возраста, имеют оптимальное соотношение омега-6/омега-3 ПНЖК, являются хорошими источниками минеральных веществ - фосфора, магния, калия, железа, селена, цинка, меди, витаминов - группы В, РР, Е, А, фолиевой кислоты, витаминоподобных соединений - холина и биотина. Так, при употреблении ребенком 1 банки (100 г) консервов в сутки, удовлетворяется 17-38 % от ФНП фосфора, магния, калия, 15-55 % железа, меди и цинка. Консервы «Пюре из мяса перепелов и цыплят» и «Пюре из мяса перепелов с перепелиным яйцом», обогащенные кальциевым обогаителем из скорлупы куриных яиц, удовлетворяют 28% и 29% соответственно потребности ребенка в кальции. В них обеспечено оптимальное для детей данного возраста соотношение Са:Р. Разработанные консервы удовлетворяют 12-123% от ФНП витаминов группы В, около 50 % - РР, витамина Е – в среднем 27%.

Исследованы показатели качества консервов в процессе хранения. Установлено, что в течение срока хранения органолептические показатели не изменились и оставались в пределах нормы. Количество сухих веществ, перекисное и кислотное числа также практически не изменились. Отмечено хорошее совпадение результатов опытов с данными органолептической оценки консервов – значения кислотного и перекисного чисел находятся в пределах, не влияющих на качество консервов. Таким образом, консервы обладают высокой сохранным и качеством.

В перспективе планируется установить гарантированный срок годности (не менее 1 года), подобрать наиболее эффективный упаковочный материал и клинически подтвердить эффективность продукта, в соответствии с ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции».

Благодарности

Авторы выражают благодарность за помощь в проведении научных исследований Всероссийскому научно-исследовательскому институту птицеперерабатывающей промышленности (ВНИИПП) – филиалу ФГБНУ Федерального научного центра «Всероссийский

научно-исследовательский и технологический институт птицеводства» РАН.

Литература

- Бакуменко, О. Е. (2013). *Технология обогащенных продуктов питания для целевых групп. Научные основы и технология*. ДеЛи плюс.
- Бакуменко, О. Е., & Доронин, А. Ф. (2011). *Разработка продуктов специализированного назначения для детей раннего возраста*. ИК МГУПП.
- Богатырев, А. Н., Дыдыкин, А. С., Асланова, М. А., Федулова, Л. В., & Устинова, А. В. (2016). Оценка эффективности использования йодсодержащих добавок в мясных кулинарных изделиях для детского питания. *Вопросы питания*, 85(4), 68-75.
- Боровик, Т. Э., Ладодо, К. С., & Семенова, Н. Н. (2011). Детское питание: настоящее и будущее. *Российский педиатрический журнал*, 3, 4-10.
- Грачев, Ю. П., & Плаксин, Ю. М. (2015). *Математические методы планирования эксперимента*. ДеЛи принт.
- Исаев, В. А., & Симоненко, С. В. (2016). Влияние образа жизни и эйкозенола на физиологическую адаптацию жирового компонента крови при артериальной гипертензии. *Вопросы питания*, 85(5), 120.
- Исаев, В. А. (2012). Полиненасыщенные жирные кислоты и их роль в мозговом кровообращении. *Вестник Костромского государственного технологического университета*, 1, 9.
- Конь, И. Я., Тоболева, М. А., & Димитриева, С. А. (2016). Дефицит витаминов у детей: основные причины, формы и пути профилактики у детей раннего и дошкольного возраста. *Вопросы современной педиатрии*, 1(2), 62.
- Коденцова, В. М., Вржесинская, О. А., Никитюк, Д. В., & Тутельян, В. А. (2018). Витаминная обеспеченность взрослого населения Российской Федерации: 1987-2017. *Вопросы питания*, 87(4), 62-68.
- Ладодо, К. С. (2007). *Рациональное питание детей раннего возраста*. Миклош.
- Мида, Дж. К. (2008). *Микробиологический анализ мяса, мяса птицы и яйцепродуктов*. Профессия.
- Сидорова, Ю. С., Мазо, В. К., Зорин, С.Н., Стефанова, И.Л. (2018). Оценка биологической ценности и антигенности коагулированного белка куриного яйца. *Вопросы питания*, 87(1), 44-50.
- Спиричев, В. Б., Шатнюк, Л. Н., & Поздняковский, В. М. (2004). *Обогащение пищевых продуктов витаминами и минеральными веществами. Наука и технология*. Сибирское Университетское издательство.

- Стефанова, И. Л., & Шахназарова, Л. В. (2013). Обеспечение безопасности и качества мяса птицы и продуктов из него в детском питании. *Птица и птицепродукты*, 1, 19-23.
- Стефанова, И. Л., Гущин, В. В., Юхина, И. А., & Кретов, М. А. (2006). Мясо перепелов в питании детей раннего возраста. *Птица и птицепродукты*, 3, 57.
- Студеникин, В. М., & Ладодо, О. Б. (2015). Дополнительная витаминизация, здоровье, развитие и успеваемость детей. *Вопросы питания*, 84(53), 167.
- Сэмс, А. (2014). *Переработка мяса птицы*. Профессия.
- Фейнер, Г. (2010). *Мясные продукты. Научные основы, технологии, практические рекомендации*. Профессия.
- Харчук, Ю. В. (2005). *Разведение и содержание перепелов*. Феникс.
- Шириков, В. Ф., & Царбалиев, С. М. (2008). *Прикладные методы и модели исследования операций в примерах и задачах*. ДеЛи принт.
- Isaev, V. A., Danilova, R. A., Kushnir, E. A., Lovat', M. L., & Ashmarin, I. P. (2001) Effect of elconol enriched with ω -3 polyunsaturated fatty acids on rat behavior and alcohol motivation. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 131(5), 461-463.
- Mazo, V., Stefanova, I., Kavtarashvili, A., & Mokshantseva, I. (2018). Production and characteristics of functional egg based products with high biological and nutritive value. In *World's Poultry Science Association, Croatian Branch* (p. 108).
- Tutel'yan, V. L., Baturin, A. K., & Kon', I. Ya. (2014). The prevalence of obesity and overweight among children population of the Russian Federation: A multicenter study. *Pediatrics*, 5, 28.

Study of the Effect of Enriching Additives on the Quality Indicators of Canned Meat for Baby Food

Olesya E. Bakumenko

Moscow State University of Food Production
11, Volokolamskoe shosse, Moscow, Russina Federation
E-mail: bakumenko@rambler.ru

Alesya A. Andreeva

Moscow State University of Food Production
11, Volokolamskoe shosse, Moscow, Russina Federation
E-mail: andreevaa@mgupp.ru

Elena V. Alekseenko

Moscow State University of Food Production
11, Volokolamskoe shosse, Moscow, Russina Federation
E-mail: elealekseenk@rambler.ru

The results of research work that showed the relevance of using quail meat in the production of canned food for young children are presented. It became possible to solve the problem of enrichment of the product under development with bioavailable iron without deterioration in taste due to the inclusion of a highly absorbable heme iron, the liver, in one of the formulations. To enrich canned food with vitamins, minerals and phospholipids, a quail egg was added to the formulations. To ensure a calcium: phosphorus ratio of 1.3: 1, which is recommended for young children, a mineral calcium enrichment from eggshell was added to the formulations. Gluten-free cereal raw materials were used as a structure-forming component. The influence of prescription ingredients and their compositions on the nutritional, biological value and consumer qualities of the finished product is shown. Formulations of canned foods are developed that are nutritionally adequate to the specific metabolic processes of the child's body, with a balanced ratio of omega-6 / omega-3 polyunsaturated fatty acids. Canned foods are of high nutritional and biological value, are good sources of minerals - phosphorus, magnesium, potassium, iron, selenium, zinc, copper, vitamins - groups B, PP, E, A, folic acid, vitamin-like compounds - choline and biotin. It was found that during the shelf life the organoleptic, physico-chemical and hygienic indicators did not change and remained within the normal range. In the future, it is planned to establish a guaranteed shelf life, select the most effective packaging material and clinically confirm the effectiveness of the product.

Keywords: quail, canned food, recipes, balance, biologically active substances, baby food

Aknolegments

The authors are grateful for the help in research All-Russian Research poultry processing institute Industry (VNIIPP) - branch of the Federal State Budgetary Institution Federal Scientific Center «All-Russian research and technological Institute of Poultry» RAS.

References

- Bakumenko, O. E. (2013). *Tekhnologiya obogashchennykh produktov pitaniya dlya celevykh grupp. Nauchnye osnovy i tekhnologiya* [Enriched food technology for target groups. Scientific fundamentals and technology]. DeLi plyus.
- Bakumenko, O. E., & Doronin, A. F. (2011). *Razrabotka produktov specializirovannogo naznacheniya dlya detej rannego vozrasta* [Development of specialized products for young children]. IK MGUPP.
- Bogatyrev, A. N., Dydykin, A. S., Aslanova, M. A., Fedulova, L. V., & Ustinova, A. V. (2016). Evaluation of the effectiveness of the use of iodine-containing additives in meat culinary products for baby food. *Voprosy pitaniya* [Nutrition issues], 85(4), 68-75.
- Borovik, T. E., Ladodo, K. S., & Semenova, N. N. (2011). Baby food: present and future. *Rossiyskij pediatricheskij zhurnal* [Russian pediatric magazine], 3, 4-10.
- Grachev, YU. P., & Plaksin, YU. M. (2005). *Matematicheskie*

- metody planirovaniya ehksperimenta* [Mathematical methods of experiment planning]. DeLi print.
- Isaev, V. A. (2012). Polyunsaturated fatty acids and their role in cerebral circulation. *Vestnik Kostromskogo gosudarstvennogo tekhnologicheskogo universiteta* [Bulletin of Kostroma State Technological University], 1, 9.
- Kon', I. YA., Toboleva, M. A., & Dimitrieva, S. A. (2016). Vitamin deficiency in children: the main causes, forms and ways of prevention in children of early and preschool age. *Voprosy sovremennoj pediatrii* [Questions of modern pediatrics], 1(2), 62.
- Kodencova, V. M., Vrzhesinskaya, O. A., Nikityuk, D. V., & Tutel'yan, V. A. (2018). Vitamin provision of the adult population of the Russian Federation: 1987-2017. *Voprosy pitaniya* [Nutrition issues], 87(4), 62-68.
- Ladodo, K. S. (2007). *Racional'noe pitanie detej rannego vozrasta* [Good nutrition for young children]. Miklosh.
- Mida, J. K. (2008). *Mikrobiologicheskij analiz myasa, myasa pticy i jajceproduktov* [Microbiological analysis of meat, poultry and egg products]. Professiya.
- Sidorova, YU. S., Mazo, V. K., Zorin, S. N., & Stefanova, I. L. (2018). Assessment of the biological value and antigenicity of coagulated chicken egg protein. *Voprosy pitaniya* [Nutrition issues], 87(1), 44-50.
- Spirichev, V. B., Shatnyuk, L. N., & Pozdnyakovskij, V. M. (2004). *Obogashchenie pishchevyh produktov vitaminami i mineral'nymi veshchestvami* [Enrichment of foods with vitamins and minerals. Science and technology]. Novosibirsk. Sibirskoe Universitetskoe izdatel'stvo.
- Stefanova, I. L., & Shahnazarova, L. V. (2013). Ensuring the safety and quality of poultry meat and products from it in baby food. *Ptica i pticeprodukty* [Poultry and poultry products], 1, 19-23.
- Stefanova, I. L., Gushchin, V. V., Yuhina, I. A., Kreto, M. A. (2006). Meat quail in the diet of young children. *Ptica i pticeprodukty* [Poultry and poultry products], 3, 57.
- Studenikin, V. M., & Ladodo, O. B. (2015). Additional fortification, health, development and performance of children. *Voprosy pitaniya* [Nutrition issues], 84(53), 167.
- Sems, A. (2014). *Pererabotka myasa pticy* [Poultry processing]. Professiya.
- Fejner, G. (2010). *Myasnye produkty. Nauchnye osnovy, tekhnologii, prakticheskie rekomendacii* [Meat products. Scientific fundamentals, technologies, practical recommendations]. Professiya.
- Harchuk, YU. V. (2005). *Razvedenie i sodержanie perepelov* [Breeding and keeping quail]. Feniks.
- Shirikov, V. F., & Carbaliev, S. M. (2008). *Prikladnye metody i modeli issledovaniya operacij v primerah i zadachah* [Applied methods and models of operations research in examples and tasks]. DeLi print.
- Isaev, V. A., Danilova, R. A., Kushnir, E. A., Lovat', M. L., Ashmarin, I. P. (2001). Effect of elconol enriched with ω -3 polyunsaturated fatty acids on rat behavior and alcohol motivation. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 131(5), 461-463.
- Mazo, V., Stefanova, I., Kavtarashvili, A., & Mokshantseva, I. (2018). Production and characteristics of functional egg based products with high biological and nutritive value. In *World's Poultry Science Association, Croatian Branch* (p. 108).
- Tutel'yan, V. L., Baturin, A. K., & Kon', I. Ya. (2014). The prevalence of obesity and overweight among children population of the Russian Federation: A multicenter study. *Pediatriya*, 5, 28.

Влияние волновых воздействий на активность амилаз микробного происхождения

Карпенко Дмитрий Валерьевич

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»

Адрес: 125080, город Москва, Волоколамское шоссе, дом 11

E-mail: doka.65@mail.ru

Шалагинов Кирилл Васильевич

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»

Адрес: 125080, город Москва, Волоколамское шоссе, дом 11

E-mail: ventemicorps@mail.ru

Статья посвящена изучению влияния волновых, прежде всего, оптических воздействий на ферментные препараты, используемые в пищевых производствах, с целью повышения активности целевых ферментов. Приведена информация о возможности изменения показателей объектов различной природы, повышения гидролитической, в частности, амилолитической активности ферментов микробного происхождения с помощью таких способов обработки. Рассмотрены результаты изучения влияния обработки светом с длинами волн из диапазона 364 - 980 нм ферментного препарата Амилолизин П10х на его амилолитическую способность; направление и интенсивность воздействия такой обработки оценивали, сопоставляя количество крахмала, гидролизованного в опытных и контрольных вариантах. Показано, что фотообработка в условиях экспериментов позволила повысить количество гидролизованного крахмала на 20 - 70 % по сравнению с контролем в зависимости от длины волны света, использованного для обработки; таким образом, целесообразно продолжение исследований с целью уточнения параметров проведения обработки светом, обеспечивающих значимый технологический и/или экономический эффект.

Ключевые слова: ферментные препараты, амилазы микробного происхождения, активация ферментов, обработка светом видимого диапазона

Интенсификация технологических стадий солодового и пивоваренного производств за счет использования ферментных препаратов, прежде всего, микробного происхождения, является в последние десятилетия широко распространенным подходом, позволяющим снижать производственные затраты, повышать степень использования технологически ценных компонентов зернового сырья, устранять затруднения, возникающие при переработке солода невысокого качества или высоких дозировок несоложенного зерна. Повышение спроса на микробные ферментные препараты со стороны технологов пищевых производств, совершенствование технологии самих ферментных препаратов, а также внедрение новых, в том числе, генетически модифицированных микроорганизмов продуцентов привело к заметному снижению стоимости таких биокатализаторов. Тем не менее, технолог, применяющий их на своем предприятии, заинтересован в максимально возможном повышении активности, по меньшей мере, целевых ферментов в составе микробных препаратов, что позволяет, снижая их дозировки, уменьшить

затраты и, что не менее важно, повысить безопасность готовой пищевой продукции.

Следует отметить, что технолог-пивовар практически лишен возможности существенно корректировать параметры производственной стадии с целью создания оптимальных условий для проявления ферментативной активности используемых «сторонних» препаратов. Факторы, влияющие на проявление ферментативной активности (рН, продолжительность реакции/процесса, состав реакционной среды, концентрации активаторов и ингибиторов, в меньшей степени температура), в значительной мере предопределены технологией сорта пива, имеющимся оборудованием, характеристиками перерабатываемого сырья. В силу этого перед технологом стоит необходимость правильного подбора ферментного препарата, целевые ферменты которого могут проявить свою активность при заданных параметрах проведения определенной технологической стадии на конкретном предприятии. Дополнительные преимущества могут быть достигнуты за счет обработки фермент-

ного препарата с целью повышения его целевой активности. Такая обработка может проводиться предварительно, до введения ферментного препарата в технологический процесс или, возможно, по ходу самого процесса.

Литературный обзор

Разработан и применяется на практике широкий спектр способов повышения активности ферментов и ферментных препаратов, однако не все они по разным причинам могут применяться в пищевых, в частности, в бродильных производствах. В силу этого продолжают исследования по разработке новых подходов к решению этой задачи. Так, опубликована информация о возможности активации ферментов различного типа действия и повышения характеристик растительного и микробного сырья, готовой пищевой продукции за счет воздействия света ультрафиолетового, видимого или инфракрасного диапазонов (Jayakumar, Idris & Zhang, 2012; Ryu, 2014; Gasser, 2014; Данильчук, Рогов, Демидов, 2014; Ходунова, Силантьева, 2017; Мартиросян, Гарибян, Кособрюхов, 2018; Демченко, Образцова, Иванова, 2016)¹. Значительное количество публикаций посвящено перспективам использования обработки ультразвуком в сельском хозяйстве и пищевой промышленности (Povey & Mason, 1998; Aladjadjiyan, 2002; Жматова, Нефёдов, Гордеев, Килимник, 2005; Chandrapala, Oliver, Kentish & Ashokkumar, 2012; Шестаков, Красуля, Артемова, Тихомирова, 2011), например, для стимуляции прорастания зерен ячменя и повышения активности α -амилаз (Yaldagard, Mortazavi & Tabatabaie, 2008a; Yaldagard, Mortazavi & Tabatabaie, 2008b). Литературные источники (Данько, Данильчук, Юрьев, Егоров, 2000; Данильчук, Юрьев, Ратников, 2008; Данильчук, Рогов, Абдрашитова, 2012; Щебелев, Данильчук, 2017; Карпенко, Беркетова, 2012a, с. 8-10; Карпенко, Беркетова, 2012b; Карпенко, Позднякова, 2016; Karpenko, Gernet, Krjukova, Gribkova, Nurmukhanbetova & Assembayeva, 2019; Тихомирова, Кочубей-Литвиненко, 2019; Данильчук, Рогов, Абдрашитова, 2017) свидетельствуют о возможности эффективного решения широкого круга задач (повышение пивоваренных характеристик ячменя и ячменного солода, интенсификация процессов экстракции растительного и биотрансформации животного сырья, корректировка свойств микробных клеток), в том числе, непосредственной активации ферментов/ферментных препаратов различного типа действия (Данильчук, Рогов,

2012; Рогов, Данильчук, 2017; Карпенко, Тихонова, Ходарев, Овчинников, Безгубов, 2015; Danilchuk & Ganina, 2018) путем акустической обработки, в том числе, звуком слышимого диапазона.

Одним из наиболее важных ферментативных процессов при производстве пива является гидролиз высоко- и среднемолекулярных веществ крахмальной природы, причем на стадии приготовления затора он должен привести к почти полному превращению полимеров в продукты с низкой молекулярной массой, преимущественно в сахара, сбраживаемые применяемой на предприятии расой пивных дрожжей. Вследствие этого, одними из наиболее часто применяемых в пивоварении микробных ферментных препаратов являются те, которые в качестве целевых ферментов содержат амилазы того или иного типа действия.

Ранее в ФГБОУ ВО «МГУПП» были проведены исследования (Карпенко, Кравченко, Шалагинов, 2017), в рамках которых была установлена возможность повышения амилалитической способности (АС) ферментных препаратов микробного происхождения путем их предварительной обработки звуком слышимого диапазона или светом с длинами волн видимого спектра. Показано (рисунок 1), что свет с различными длинами волн разнонаправлено влияет на активность амилаз ферментного препарата АПСубтилин П. Обработка светом при длине волны 364 нм позволила в условиях эксперимента повысить АС на 460 % по сравнению с контролем – образцов того же ферментного препарата, не подвергнувшегося воздействию света.

Таким образом, было установлено, что фотоакти-

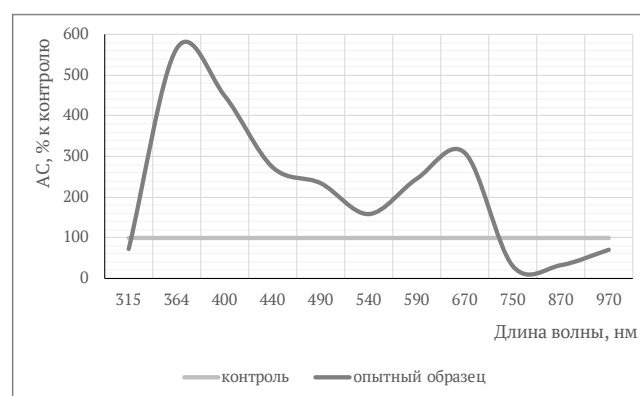


Рисунок 1. Влияние длины волны света, использованного для обработки, на активность ферментного препарата АПСубтилин П (количество гидролизованного крахмала)

¹ Тимошкина, Н. Е., Кречетникова, А. Н., Ильяшенко, Н. Г., Шаненко, Е. Ф., Гернет, М. В., Кирдяшкин, В. В. (2001). Способ обработки дрожжей. Патент РФ № 2163636, 7С 12N 1/16 А, 7С 12N 1/18 В.

вазия амилаз ферментного препарата микробного происхождения была более эффективна, чем акустическая обработка, обеспечившая возрастание контролируемой амилазной способности на 320 % по сравнению с контролем, не подвергавшимся волновым воздействиям.

Теоретическое обоснование

Можно предположить, что обработка биообъекта волновыми воздействиями приводит к введению в него (и в системы, на функционировании которых основан его метаболизм) дополнительной энергии. При этом избыток дополнительной энергии может приводить к инактивации компонентов таких систем и, как следствие, к ухудшению контролируемых характеристик обработанного объекта или вызывает разрушение его структуры, что в ряде случаев и является целью волновой обработки. Если энергии введено недостаточно (мала продолжительность обработки, низка мощность источника волнового воздействия, велико расстояние от него до обрабатываемого объекта и т.д.), обработка не изменяет характеристики объекта по сравнению с контрольным образцом (Ходунова, Силантьева, 2017). И только в том случае, если количество дополнительной энергии находится в определенном, вероятно, довольно узком диапазоне, волновая обработка позволяет улучшить технологические свойства объекта биологической, биохимической или иной природы. Таким образом, целесообразно экспериментально определять параметры волнового воздействия применительно к индивидуальному объекту той или иной природы для обеспечения решения поставленной технологической и/или экономической задачи. Задачей наших исследований являлось определение зависимости амилазной способности (АС) ферментного препарата микробного происхождения от длины волны света видимого диапазона, использованного для предварительной обработки такого препарата.

Исследование

Материалы и методы исследования

Фотоэлектроколориметр ФЭК-56М (РФ) использовали в качестве источника монохроматического света с определенной длиной волны. Для перенаправления пучка света на навеску опытного образца ферментного препарата использовали зеркальный отражатель собственной конструкции.

Ферментный препарат Амилоризин П10х: продуцент - плесневый гриб *Aspergillus oryzae*, штамм 476-И. В состав препарата входят фермент α -амилаза (α -1,4-глюкан-4-глюкангидролаза), катализирующий гидролиз крахмала до мальтозы и декстринов с разной молекулярной массой, а также эндо- и экзопроteaseы, катализирующие расщепление высокомолекулярных белков до пептидов и аминокислот. Ферментный препарат должен удовлетворять следующим требованиям:

- амилазная способность (ДС) — не менее 2000 ед. на 1 г воздушно-сухого препарата;
- осахаривающая способность (ОС) — не менее 150 ед. на 1 г;
- протеолитическая способность (ПС) — не более 7 ед. на 1 г воздушно-сухого препарата.

Степень обсемененности препарата спорами *Bacillus mesentericus* и *Bacillus subtilis* не должна превышать $1 \cdot 10^5$.

Стандартизация ферментного препарата обеспечивается наполнителями, в качестве которых применяют $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ в сочетании с крахмалом (1:1), оказывающим стабилизирующее действие на ферментные препараты. Активность амилаз и протеаз в течение года практически не изменяется.

Амилазную способность (АС) контрольных и опытных образцов (подвергнутых фотообработке) ферментного препарата оценивали по степени гидролиза субстрата (1 %-ного раствора растворимого крахмала). Для этого в каждом эксперименте использовали несколько вариантов:

- вариант сравнения, в котором к 10 см³ раствора субстрата добавляли 5 см³ дистиллированной воды - для оценки увеличения концентрации РВ под действием факторов среды, без участия амилаз ферментного препарата;
- контрольный вариант, в котором к 10 см³ раствора субстрата добавляли 5 см³ раствора контрольного образца ферментного препарата;
- опытный вариант, в котором к 10 см³ раствора субстрата добавляли 5 см³ раствора опытного образца ферментного препарата.

Ферментативный гидролиз крахмала проводили в течение 10 мин при температуре 30° С. Сразу после окончания процесса определяли концентрацию редуцирующих веществ (РВ) по методу с динитросалициловой кислотой (ДНСК)². Затем по калибровочному графику с учетом результатов для соответствующего варианта сравнения рассчиты-

² Синицын, А. П., Гусаков, А. В., Черноглазов, В. М. (1995). *Биоконверсия лигноцеллюлозных материалов*. Учеб. пособие. М.: Изд-во МГУ.

вали концентрации в реакционных смесях РВ, образовавшихся в результате проявления АС целевых ферментов препаратов, подвергавшихся и не подвергавшихся фотообработке.

Результаты

Для проверки универсальности обсуждаемого способа воздействия на активность биокатализаторов было решено рассмотреть влияние монохроматического света на ферментный препарат амилалитического типа действия – Амилоризин П10х. Данный препарат применяется в различных отраслях пищевых производств, в том числе, бродильных, прежде всего с целью декстринизации (разжижения) крахмала перерабатываемого сырья. Для решения поставленной задачи была проведена серия экспериментов, в которых опытные образцы подвергали фотообработке; значения использованных длин волн света приведены на рисунке 2. Обработку проводили в течение 60 мин при температуре 22-25° С с помощью фотометра ФЭК-56М, располагая навеску сухого ферментного препарата в кюветном отделении прибора под светоотражателем, перенаправляющим пучок света, генерируемого прибором.

Контрольный вариант формировали, выдерживая такую же навеску ферментного препарата в защищенном от света месте в течение того же времени, при той же температуре.

Затем из обоих образцов готовили растворы ферментных препаратов концентрацией 1,0 мг/см³. В них оценивали амилалитическую способность, для чего с их помощью проводили гидролиз 1 %-ного раствора растворимого крахмала при 30° С в течение 10 мин. Затем количество образовавшихся редуцирующих веществ (РВ) определяли по методу с ДНСК. Амилалитическую активность целевых ферментов опытных и контрольных вариантов оценивали по увеличению концентрации редуцирующих веществ в образцах с ферментными препаратами по сравнению с образцами, представлявшими собой смесь раствора субстрата и дистиллированной воды. Разницу концентраций РВ в опытных вариантах выражали в процентах к аналогичному значению соответствующего контроля. Результаты всей серии экспериментов представлены на рисунке 2.

Дискуссия

На основании приведенных экспериментальных данных можно заключить, что обработка светом с различными длинами волн оказывает разнона-

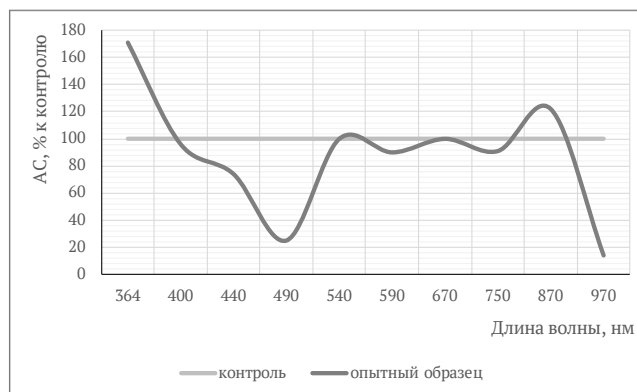


Рисунок 2. Влияние длины волны света, использованного для обработки, на активность ферментного препарата Амилоризин П10х (количество гидролизованного крахмала)

правленное воздействие на активность амилаз ферментного препарата «Амилоризин П10х». Так, зафиксировано выраженное ингибирующее воздействие фотообработки на амилалитическую активность при длинах волн света, равных 440, 970 (снижение АС составило 25 - 30 % по сравнению с контролем) и 490 нм (величина АС опытного варианта составила 25 % от аналогичного значения контроля). Свет с длинами волн из диапазона 540 - 750 нм, а также при 400 нм в условиях экспериментов практически не повлияла определяемый показатель.

В то же время, выявлены длины волн, обеспечившие существенную активацию амилаз микробного происхождения. Так, воздействие светом с длиной волны 870 нм привело к возрастанию амилалитической способности ферментного препарата на 22 % по сравнению с контрольным вариантом, а активация фотообработкой при 364 нм обеспечила прирост количества гидролизованного крахмала в опытном варианте на 71 %. Хотя нижней границей диапазона длин волн света видимого диапазона в большинстве литературных источников считаются значения 380 - 400 нм, а верхней - значения около 780 нм, по нашему мнению, величины, равные 364 нм и 870 нм можно считать пограничными между ультрафиолетовым, видимым и инфракрасными диапазонами. Таким образом, определены параметры фотообработки, позволяющие существенно повысить амилалитическую способность ферментного препарата Амилоризин П10х.

Необходимо отметить, что воздействие светом на АПСубтилин П в аналогичных условиях, но при других длинах волн вызвало более выраженную активацию целевых ферментов препарата бактериального происхождения. На основании этого была выдвинута гипотеза о существенной роли свойств

самого объекта, подвергаемого волновым воздействиям, в рассматриваемом случае - от строения и структуры белковых молекул, обладающих активностью амилаз. При этом сопоставление приведенных выше результатов с данными по акустической активации Амилоризина П10х (Karpenko et al., 2015) свидетельствует о большей эффективности именно фотостимуляции.

Выводы

Изложенное выше позволяет заключить, что обработку ферментных препаратов видимым светом можно считать целесообразной для повышения активности амилаз, а вероятно, и ферментов других подклассов и классов.

Можно предположить, что установление рациональных параметров фотообработки - длины волны света, продолжительности воздействия и ряда других - сделает такой способ активации ферментов, по крайней мере, амилаз, типа действия эффективным как с технологической, так и с экономической точек зрения. Кроме того, представляется целесообразным изучение последовательной обработки ферментного препарата акустическими и оптическими воздействиями. Исследования обсуждаемого технологического приема будут продолжены, в том числе, применительно к ферментами другого типа действия (протеолитического, цитолитического) и другого происхождения, в первую очередь, растительного.

Литература

- Данильчук, Т. Н., & Рогов, И. А. (2012). Модификация свойств амилаз растительного сырья акустическим воздействием низкой мощности. В *Перспективные ферментные препараты и биотехнологические процессы в технологиях продуктов питания и кормов* (с.101-105).
- Данильчук, Т. Н., Рогов, И. А., & Абдрашито-ва, Г. Г. (2012). Использование низкоинтенсивной акустической обработки в процессах биотрансформации мясного сырья. *Пищевая промышленность*, 4, 34-37.
- Данильчук, Т. Н., Рогов, И. А., & Абдрашито-ва, Г. Г. (2017). Инновационные технологии переработки мясного сырья с использованием низкоинтенсивного акустического воздействия. *Хранение и переработка сельхозсырья*, 4, 15-17.
- Данильчук, Т. Н., Рогов, И. А., & Демидов, А. В. (2014). Повышение антиоксидантной активности проростков злаковых культур под воздействием инфракрасного излучения. *Хранение и переработка сельхозсырья*, 9, 16-21.
- Данильчук, Т. Н., Юрьев, Д. Н., & Ратников, А. Ю. (2008). Стимуляция биохимических процессов в прорастающем зерне акустическими и электрофизическими методами воздействия. *Пиво и напитки: безалкогольные, алкогольные, соки, вино*, 6, 11-14.
- Данько, С. Ф., Данильчук, Т. Н., Юрьев, Д. Н., & Егоров, В. В. (2000). Проращивание ячменя после воздействия звуком разной частоты. *Пиво и напитки: безалкогольные, алкогольные, соки, вино*, 3, 22 - 26.
- Демченко, В. А., Образцова, А. С., & Иванова, М. А. (2016). Влияние ультразвукового воздействия на физико-химические показатели кваса. *Вестник ВГУИТ*, 4, 18-21. <https://dx.doi.org/10.20914/2310-1202-2016-4-18-21>
- Жматова, Г. В., Нефёдов, А. Н., Гордеев, А. С., & Климиник, А. Б. (2005). Методы интенсификации технологических процессов экстрагирования биологически активных веществ из растительного сырья. *Вестник ТГТУ*, 11(3), 701-707.
- Карпенко, Д. В., & Беркетова, М. А. (2012). Оптимизация параметров акустической обработки пивоваренного ячменного солода. *Пиво и напитки: безалкогольные, алкогольные, соки, вино*, 4, 8-10.
- Карпенко, Д. В., & Беркетова, М. А. (2012). Изучение влияния акустических колебаний на качество пивоваренного ячменного солода. *Пиво и напитки: безалкогольные, алкогольные, соки, вино*, 5, 14 - 16.
- Карпенко, Д. В., Кравченко, В. С., & Шалагинов, К. В. (2017). Активация амилаз растительного сырья волновыми воздействиями. *Пиво и напитки: безалкогольные, алкогольные, соки, вино*, 5, 16-19.
- Карпенко, Д. В., & Позднякова, И. Э. (2016). Повышение экстрактивности хмеля с помощью акустической обработки. *Пиво и напитки: безалкогольные, алкогольные, соки, вино*, 6, 46-49.
- Карпенко, Д. В., Тихонова, Т. А., Ходарев, К. К., Овчинников, Ю. Б., & Безгубов, В. В. (2015). Способ активации амилаз растительного сырья. *Пиво и напитки: безалкогольные, алкогольные, соки, вино*, 4, 42-44.
- Мартиросян, Л. Ю., Гарибян, Ц. С., & Кособрюхов, А. А. (2018). Влияние спектрального состава света на активность фотосинтетического аппарата растений огурца в условиях аэропонного выращивания. *Новые и нетрадиционные растения и перспективы их использования*, 13, 294-296.
- Рогов, И. А., & Данильчук, Т. Н. (2017). Механизм биологических эффектов крайне низких доз колебательных и волновых воздействий в области

- звуковых частот. Часть II. Физико-химическая модель влияния низкоинтенсивных физических факторов на активность гидролитических ферментов. *Электронная обработка материалов*, 53(1), 70–73. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1049046>
- Тихомирова, Н. А., Кочубей-Литвиненко, О. В. (2014). Перспективы использования сонохимической обработки в биотехнологии ферментированных молочных продуктов. В В.А. Поляков, Л.В. Римарева (ред.) *Перспективные биотехнологические процессы в технологиях продуктов питания и кормов* (с.276-282).
- Ходунова, О. С., & Силантьева, Л. А. (2017). Влияние различных способов обработки на микробиологические показатели пророщенных семян овса. *Научный журнал НИУ ИТМО. Серия «Процессы и аппараты пищевых производств»*, 1, 3-8. <https://dx.doi.org/10.17586/2310-1164-2017-10-1-3-8>
- Шестаков, С. Д., Красуля, О. Н., Артемова, Я. А., & Тихомирова, Н. А. (2011) Ультразвуковая сонохимическая водоподготовка. *Молочная промышленность*, 5, 39-43.
- Щебелев, Л. И., & Данильчук, Т. Н. (2017). Влияние низкоинтенсивной акустической обработки на жизнедеятельность бактерии *Lactobacillus plantarum*. В *Живые системы и биологическая безопасность населения* (с. 13-15).
- Aladjadjian, A. (2002). Increasing carrot seeds (*Daucus carota* L.), cv. Nantes, viability through ultrasound treatment. *Bulgarian Journal of Agricultural Sciences*, 8, 469–472.
- Chandrapala, J., Oliver, C., Kentish, S., & Ashokkumar, M. (2012). Ultrasonics in food processing – Food quality assurance and food safety. *Trends in Food Science & Technology*, 26(2), 88-98. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tifs.2012.01.010>
- Danilchuk, T., & Ganina, V. (2018). Prospects of using extremely low doses of physical factors impact in food biotechnology. *Food and Raw Materials*, 6(2), 305–313. <https://dx.doi.org/10.21603/2308-4057-2018-2-305-313>
- Gasser, C. (2014). Engineering of a red-light-activated human cAMP/cGMP-specific phosphodiesterase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 111, 8803–8808. <https://dx.doi.org/10.1073/pnas.1321600111>
- Jayakumar, M. K., Idris, N. M., & Zhang, Y. (2012). Remote activation of biomolecules in deep tissues using near-infrared-to-UV upconversion nanotransducers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109, 8483–8488. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1114551109>
- Karpenko, D. V., Gernet, M. V., Krjukova, E. V., Gribkova, I. N., Nurmukhanbetova, D. E., & Assembayeva, E. K. (2019). Acoustic vibration effect on genus *Saccharomyces* yeast population development. *News of the Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan. Series of geology and technical sciences*, 4(436), 103–112. <https://dx.doi.org/10.32014/2019.2518-170X.103>
- Povey, M. J. W., & Mason, T. J. (Eds). (1998) *Ultrasound in Food Processing*. London Blackie Academic & Professional.
- Ryu, M. H. (2014). Engineering adenylate cyclases regulated by near-infrared window light. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111, 10167–10172. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1324301111>
- Yaldagard, M., Mortazavi, S. A., & Tabatabaie, F. (2008). The Effectiveness of Ultrasound Treatment on the Germination Stimulation of Barley Seed and its Alpha-Amylase Activity. *International Journal of Chemical and Biomolecular Engineering*, 1(1), 55-58.
- Yaldagard, M., Mortazavi, S. A., & Tabatabaie, F. (2008). Application of Ultrasonic Waves as a Priming Technique for Accelerating and Enhancing the Germination of Barley Seed: Optimization of Method by the Taguchi Approach. *Journal of the Institute of Brewing*, 114(1), 14-21. <http://dx.doi.org/10.1002/j.2050-0416.2008.tb00300.x>

The Influence of Wave Effects on the Activity of Amylases of Microbial Origin

Dmitriy V. Karpenko

Moscow University of Food Production
11 Volokolamskoe highway, Moscow, 125080, Russian Federation
E-mail: doka.65@mail.ru

Kirill V. Shalaginov

Moscow University of Food Production
11 Volokolamskoe highway, Moscow, 125080, Russian Federation
E-mail: ventemicorps@mail.ru

The article is devoted to the study of the influence of wave, first of all, optical effects on enzyme preparations used in food production, in order to increase the activity of target enzymes. Information is given on the possibility of changing of characteristics of objects of different nature, of increasing the hydrolytic, in particular, amylolytic activity of enzymes of microbial origin using such treatment methods. The results of studying of the effect of treatment with light with wavelengths from the range 364 - 980 nm of the enzyme preparation Amylorizin P10x on its amylolytic ability are considered; the direction and intensity of the influence of such processing was evaluated by comparing the amount of starch hydrolyzed in the experimental and control variants. It was shown that photo processing under experimental conditions allowed to increase the amount of hydrolyzed starch by 20–70% compared with the control, depending on the wavelength of light used for processing. In this way, it is advisable to continue research in order to clarify the parameters of the light treatment, providing a significant technological and / or economic effect.

Keywords: enzyme preparations; microbial amylases; activation of enzymes; treatment with visible light

References

- Danil`chuk, T. N., & Rogov, I. A. (2012). Modification of the properties of amylolytic enzymes of plant raw materials by acoustic effects of low power. In *Perspective enzyme preparations and biotechnological processes in food and feed technologies* [Perspektivnye fermentnye preparaty i biotekhnologicheskie processy v tekhnologiyah produktov pitaniya i kormov] (pp. 101-105).
- Danil`chuk, T. N., Rogov, I. A., & Abdrashitova, G. G. (2012). The use of low-intensity acoustic treatment in the processes of biotransformation of raw meat. *Food Industry* [Pishchevaya promyshlennost'], 4, 34-37.
- Danil`chuk, T. N., Rogov, I. A., & Abdrashitova, G. G. (2017). Innovacionnye tehnologii pererabotki mjasnogo syr'ja s ispol'zovaniem nizkointensivnogo akusticheskogo vozdejstviya [Innovative technologies for processing of meat raw materials using low-intensity acoustic processing]. *Hranenie i pererabotka sel'hozsyr'ya* [Storage and Processing of Farm Products], 4, 15–17.
- Danil`chuk, T. N., Rogov, I. A., & Demidov, A. V. (2014). Increasing the antioxidant activity of seedlings of cereal crops under the influence of infrared radiation. *Hranenie i pererabotka sel'hozsyr'ya* [Storage and processing of agricultural raw materials], 9, 16-21.
- Danil`chuk, T. N., Yur`ev, D. N., & Ratnikov, A. Yu. (2008). Stimulation of biochemical processes in germinating grain by acoustic and electrophysical methods of influence. *Pivo i napitki: bezalkogol'nye, alkogol'nye, soki, vino* [Beer and beverages: non-alcoholic, alcoholic, juices, wine], 6, 11-14.
- Dan`ko, S. F., Danil`chuk, T. N., Yur`ev, D. N., & Egorov, V. V. (2000). Barley germination after exposure to sound of different frequency. *Pivo i napitki: bezalkogol'nye, alkogol'nye, soki, vino* [Beer and beverages: non-alcoholic, alcoholic, juices, wine], 3, 22-26.
- Demchenko, V. A., Obratcova, A. S., & Ivanova, M. A. (2016). The influence of ultrasonic effects on the physico-chemical parameters of kvass. *Vestnik VGUIT* [Bulletin of VGUIT], 4, 18-21. <http://dx.doi.org/10.20914/2310-1202-2016-4-18-21>
- Zhmatova, G. V., Nefjodov, A. N., Gordeev, A. S., & Kilimnik, A. B. (2005). Methods of intensification of technological processes for the extraction of biologically active substances from plant materials.

How to Cite

Karpenko, D. V., & Shalaginov, K. V. (2019). The influence of wave effects on the activity of amylases of microbial origin. *Health, Food & Biotechnology*, 1(1), 83-91. <https://doi.org/10.36107/hfb.2019.i1.s49>

- Vestnik TGTU* [Bulletin of TSTU], 11(3), 701-707.
- Karpenko, D. V., & Berketova, M. A. (2012). Optimization of parameters of acoustic treatment of brewing barley malt. *Pivo i napitki: bezalkogol'nye, alkogol'nye, soki, vino* [Beer and beverages: non-alcoholic, alcoholic, juices, wine], 4, 8-10.
- Karpenko, D. V., & Berketova, M. A. (2012). Studying the effect of acoustic oscillations on the quality of brewing barley malt. *Pivo i napitki: bezalkogol'nye, alkogol'nye, soki, vino* [Beer and beverages: non-alcoholic, alcoholic, juices, wine], 5, 14-16.
- Karpenko, D. V., Kravchenko, V. S., & Shalaginov K. V. (2017) Activation of an amylolytic enzyme preparation by wave effects. *Pivo i napitki: bezalkogol'nye, alkogol'nye, soki, vino* [Beer and beverages: non-alcoholic, alcoholic, juices, wine], 5, 16-19.
- Karpenko, D. V., & Pozdnyakova, I. E. (2016). The advance of hop's extract yield by acoustic treatment. *Pivo i napitki: bezalkogol'nye, alkogol'nye, soki, vino* [Beer and beverages: non-alcoholic, alcoholic, juices, wine], 6, 46-49.
- Karpenko, D. V., Tixonova, T. A., Xodarev, K. K., Ovchinnikov, Yu. B., & Bezgubov, V. V. (2015). Sposob aktivatsii amiloliticheskogo fermentnogo preparata [The method of activation of the amylolytic enzyme preparation]. *Beer and beverages: non-alcoholic, alcoholic, juices, wine*, 4, 42-44.
- Martirosjan, L. Ju., Garibjan, C. S., & Kosobrjuhov, A. A. (2018). The influence of the spectral composition of light on the activity of the photosynthetic apparatus of cucumber plants under the conditions of aeroponic cultivation. *Novye i netradicionnye rasteniya i perspektivy ih ispol'zovaniya* [New and unconventional plants and prospects for their use], 13, 294-296.
- Rogov, I. A., & Danil'chuk, T. N. (2017). The mechanism of biological effects of extremely low doses of vibrational and wave effects in the range of sound frequencies. Part II. Physico-chemical model of the influence of low-intensive physical factors on the activity of hydrolytic enzymes. *Elektronnaya obrabotka materialov* [Electronic processing of materials], 53(1), 70-73. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1049046>
- Tihomirova, N. A., & Kochubej-Litvinenko, O. V. (2014). Prospects for the use of sonochemical processing in biotechnology of fermented dairy products. In: *Perspektivnye biotekhnologicheskie processy v tekhnologiyah produktov pitaniya i kormov* [Perspective biotechnological processes in the technology of food and feed] (pp. 276-282).
- Hodunova, O. S., & Silant'eva, L. A. (2017). The influence of various processing methods on microbiological indicators of germinated oat seeds. *Nauchnyj zhurnal NIU ITMO. Seriya «Processy i apparaty pishchevyh proizvodstv»* [Scientific journal NIU ITMO. Series "Processes and equipment of food productions"], 1, 3-8. <https://dx.doi.org/10.17586/2310-1164-2017-10-1-3-8>
- Shestakov, S. D., Krasulja, O. N., Artemova, Ja. A., & Tihomirova, N. A. (2011). Ultrasonic sonochemical water treatment. *Molochnaya promyshlennost'* [Dairy Industry], 5, 39-43.
- Shhebelev, L. I., & Danil'chuk, T. N. (2017) The influence of low-intensity acoustic treatment on the vital activity of *Lactobacillus plantarum* bacterium. In: *Zhivye sistemy i biologicheskaya bezopasnost' naseleniya* [Living systems and biological safety of the population] (pp. 13-15).
- Aladjadjian, A. (2002). Increasing carrot seeds (*Daucus carota* L.), cv. Nantes, viability through ultrasound treatment. *Bulgarian Journal of Agricultural Sciences*, 8, 469-472.
- Chandrapala, J., Oliver, C., Kentish, S., & Ashokkumar, M. (2012). Ultrasonics in food processing – Food quality assurance and food safety. *Trends in Food Science & Technology*, 26(2), 88-98. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tifs.2012.01.010>
- Danilchuk, T., & Ganina, V. (2018). Prospects of using extremely low doses of physical factors impact in food biotechnology. *Food and Raw Materials*, 6(2), 305-313. <https://dx.doi.org/10.21603/2308-4057-2018-2-305-313>
- Gasser, C. (2014). Engineering of a red-light-activated human cAMP/cGMP-specific phosphodiesterase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 111, 8803-8808. <https://dx.doi.org/10.1073/pnas.1321600111>
- Jayakumar, M. K., Idris, N. M., & Zhang, Y. (2012). Remote activation of biomolecules in deep tissues using near-infrared-to-UV upconversion nanotransducers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109, 8483-8488. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1114551109>
- Karpenko, D. V., Gernet, M. V., Krjukova, E. V., Gribkova, I. N., Nurmukhanbetova, D. E., & Assembayeva, E. K. (2019). Acoustic vibration effect on genus *Saccaromyces* yeast population development. *News of the Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan. Series of geology and technical sciences*, 4(436), 103-112. <https://dx.doi.org/10.32014/2019.2518-170X.103>
- Povey, M. J. W., & Mason, T. J. (Eds). (1998) *Ultrasound in Food Processing*. London Blackie Academic & Professional.
- Ryu, M. H. (2014). Engineering adenylate cyclases regulated by near-infrared window light. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111, 10167-10172. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1324301111>

Yaldagard, M., Mortazavi, S. A., & Tabatabaie, F. (2008). The Effectiveness of Ultrasound Treatment on the Germination Stimulation of Barley Seed and its Alpha-Amylase Activity. *International Journal of Chemical and Biomolecular Engineering*, 1(1), 55-58.

(2008). Application of Ultrasonic Waves as a Priming Technique for Accelerating and Enhancing the Germination of Barley Seed: Optimization of Method by the Taguchi Approach. *Journal of the Institute of Brewing*, 114(1), 14-21. <http://dx.doi.org/10.1002/j.2050-0416.2008.tb00300.x>

Современное состояние и прогноз развития производства детского питания

Печеная Людмила Тимофеевна

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»

Адрес: 125080, город Москва, Волоколамское шоссе, дом 11

E-mail: pechenajalt@mgupp.ru

Коршик Татьяна Сергеевна

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»

Адрес: 125080, город Москва, Волоколамское шоссе, дом 11

E-mail: korshikts@mgupp.ru

Цветлюк Лариса Сергеевна

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»

Адрес: 125080, город Москва, Волоколамское шоссе, дом 11

E-mail: ino@icone.ru

Болдычева Алла Григорьевна

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»

Адрес: 125080, город Москва, Волоколамское шоссе, дом 11

E-mail: informalla@yandex.ru

Необходимость совершенствования производства детского питания, улучшения его качества, обеспечения объемов выпуска продукции ассортимента адекватно спросу является не только российской, но и общемировой проблемой. Целью исследования явилась оценка современного состояния индустрии детского питания и определение перспектив ее развития. Для достижения поставленной цели потребовались решения следующих задач: анализ динамики производства детского питания; оценка рынка; исследование спроса на данную продукцию; выявление факторов, влияющих на ее потребление; установление недостатков, препятствующих развитию отрасли; расчет прогноза. Такое исследование, на наш взгляд, позволит улучшить обеспечение детей рассматриваемыми видами продовольствия. Однако определению достоверной величины спроса и устойчивому развитию отечественной индустрии детского питания препятствует недостаток информации. В официальных статистических материалах представлены данные только по основным товарным группам, без учета специфических особенностей и факторов влияния, что не позволяет достоверно определить спрос на данную продукцию и рассчитать его прогноз на среднесрочную перспективу. В этой связи для формирования объективной картины о перспективах развития рынка продуктов питания для детей, в том числе с момента рождения, в процессе исследования использовались следующие научные методы: абстрагирование, анализ и синтез, анкетирование, интервьюирование, экстраполяция, моделирование и др. Полученные результаты исследования обобщены в заключительном разделе статьи.

Ключевые слова: детское питание; индустрия; спрос; предложение; молочные смеси; ассортимент; группы продуктов заменители грудного молока

Введение

Продукты детского питания представляют высокую значимость для населения любого государства, поскольку обеспечивают основные жизненные функции организма ребенка, что особенно важно

для здоровья подрастающих поколений. Недостаток питательных веществ может стать причиной отставания детей в росте и развитии, привести к тяжелым заболеваниям. Предпосылки развития данной подотрасли пищевой промышленности в нашей стране были заложены несколько десяти-

летий назад, когда наряду с крупными комбинатами и специализированными цехами существовала сеть детских молочных кухонь, рассчитанная на удовлетворение локальных потребностей. Разрушение в 1990-е гг. этой сети явилось предпосылкой завоевания зарубежными товаропроизводителями отечественного рынка молочных продуктов для детей. Вместе с тем, наличие спроса дало импульс развитию производства российской продукции для данной категории населения. В настоящее время выпуском продуктов для детей в России занимаются свыше 30 крупных отечественных и иностранных производителей, среди которых ведущими игроками являются специализированные диверсифицированные компании: Nestle, Danon, Semper, Hipp и Heinz.

Несмотря на достаточно большое количество публикаций, посвященных производству продуктов питания для детей разных возрастных групп, отсутствует единство мнений ученых по разным аспектам данной проблемы, включая определение основных показателей рынка продуктов детского питания, оценку величин спроса и предложения и факторов влияния. Особого внимания заслуживают труды ученых, внесших весомый вклад в исследование проблемы производства детского питания промышленным способом, среди которых: Боровик Т.Э. (Боровик и др., 2014)¹, В.В. Кузнецов (Кузнецов, Лесь, Хованова, Антипова, & Фелик, 2016), К.С. Ладодо (Ладодо, 2009; Ладодо, & Дружинина, 2008; Ладодо, & Лаврова, 2012), Лукоянова О.В. (Лукоянова, 2012; Лукоянова и др., 2013; Лукоянова, 2016), В.А. Тутельян (Тутельян, & Конь, 2004) и др. Однако по-прежнему, недостаточно освещены экономические аспекты функционирования и развития данной подотрасли пищевой промышленности.

Емкость российского рынка детского питания (по оценкам специалистов «NeoAnalytics») составила в 2018 г. 293 млрд. руб. при годовом темпе прироста 6,9%, что по мнению специалистов связано с увеличением потребления данного продукта в расчете на одного ребенка². Поставщиками детского питания на национальный рынок являются 107 производителей, в том числе 10 крупных российских компаний. При среднегодовом темпе прироста около 1,4% рынок детского питания продолжает оставаться ненасыщенным. Наиболее высокая доля продаж детского питания в натуральном выражении приходится на Москву (свыше трети данной продукции, реализуемой в Центральном регионе), где жители тратят на него в 16 раз больше в срав-

нении со средним по России показателем. Спрос на детское питание меньше подвержен сезонным колебаниям, в сравнении с другими продовольственными товарами (например, мороженое, шоколад и пр.), а норма прибыли варьируется в пределах 20 – 30%, что свидетельствует о большом потенциале отрасли и ее привлекательности для товаропроизводителей. Исследуемый рынок характеризуется неоднородностью, связанной с отличиями доходов, менталитета и качества жизни населения, а также с рисками, свойственными сфере продуктов детского питания, что предъявляет высокие требования к безопасности сырья, материалов, упаковки и применяемых технологий. После благоприятной тенденции устойчивого роста российского рынка детского питания наступит его сокращение в связи с падением рождаемости, на что обращают внимание специалисты в данной области. Такой прогноз позволил выдвинуть гипотезу, что емкость, рынка сухих молочных смесей в связи с уменьшением спроса на отечественную продукцию (включая специализированные продукты диетического назначения) изменится незначительно и в 2021 г. будет на уровне 40 тыс. тонн для внутреннего потребления, без учета экспортно-импортных операций. Неравномерность развития индустрии детского питания и тесная связь объемов производства с показателем рождаемости, указывают на необходимость постоянного мониторинга данного рынка и специальных исследований динамики конъюнктурных соотношений спроса и предложения, а также учета факторов влияния. Прежде всего, особые исследования по обеспечению продуктами питания необходимы применительно к категории самых маленьких детей, как наиболее уязвимой категории граждан. Целью исследования явилось построения прогноза величины спроса сухих смесей для категории детей до 1 года и обоснование основных направлений вывода на траекторию устойчивого развития рынка детского питания

Материалы и методы. Специфика рынка продуктов детского питания обуславливает особый методический подход к его анализу, оценке текущего состояния и разработке прогноза развития. Это обусловлено тем, что исследованию подлежат не сами потребители продукции – дети разных возрастных категорий, а их родители. Результаты исследования важны для обоснования предприятиями-производителями детского питания прогнозных показателей, планирования производственной программы в целом, и в разрезе ассортимента, а также с дифференциацией по возрастным категориям детей.

¹ Боровик, Т.Э., Ладодо, К.С., & Скворцова, В.А. (Ред.). (2012). Продукты питания для детей раннего возраста. Каталог. Рай-стиль.

² Анализ российского рынка детского питания: итоги 2018 г., прогноз до 2021 г. 7 июня 2019 г. (7 июня 2019) Режим доступа: <https://marketing.rbc.ru/articles/10898/> (дата обращения: 17.10.2019)

При этом также требуется учитывать основные факторы, влияющие на потребление данной продукции.

Был проведен анализ по определению конъюнктуры рынка детского питания в настоящее время и в перспективе (прогноз) должен предшествовать анализ объемов выпуска в России данной продукции в натуральном выражении по материалам официальной статистики^{3,4}, динамика которых в разрезе основных ассортиментных групп представлена в таблице 1.

Данные таблицы послужили основанием для расчета прогнозных показателей спроса сухих смесей и формулирования путей развития данного производства.

В этой связи для формирования реальной ситуации о состоянии конъюнктуры рынка по всем возрастным группам детей (включая самых маленьких), потребовались дополнительные исследования, чтобы наряду с данными официальной статистики и других специализированных источников получить информацию непосредственно от населения. Для определения фактической величины спроса на продукты детского питания исследование проводилось методом анкетирования по специально разработанной анкете. В состав анкеты входили 12 вопросов, которые позволили установить: частоту приобретения детского питания; размер одноразовой покупки; предпочтительный формат готового продукта (масса изделия); основные критерии выбора продукции; чьими рекомендациями пользуются родители при совершении покупки;

Таблица 1

Динамика объемов выпуска детского питания в России за период 2016-2018 гг

Группы продуктов	Величины по годам			Темп роста, %	
	2016	2017	2018	2017/2016	2018/2017
Количество родившихся детей, тыс. чел.	1888,7	1690,3	1604,3	89,5	94,9
Консервы мясные для детского питания, муб	26,3	26,1	32,6	99,2	124,9
Смеси молочные и продукты в жидкой форме для детей раннего возраста, тыс. т	79,9	120,1	159,4	150,3	132,7
Молоко сухое и смеси сухие молочные для детей раннего возраста, тыс. т	16,5	19,1	19,4	115,8	101,5
Консервы для детского питания на фруктовой и фруктово-овощной основе, продукция соковая из фруктов и фруктово-овощная для детского питания, муб	4246,8	3978,4	3813,1	93,7	95,8
Продукция для детского питания на зерновой основе, тыс. т	16,9	17,6	16,1	104,1	91,5

* Составлено авторами на основании данных официальной статистики ("Итоги работы предприятий пищевой и перерабатывающей промышленности России за 2017", 2018; "Итоги работы предприятий пищевой и перерабатывающей промышленности России за 2018", 2019; "Грудное вскармливание детей первого года жизни. Федеральная служба государственной статистики", 2018).

³ Итоги работы предприятий пищевой и перерабатывающей промышленности России за 2017, Пищевая промышленность, 2018, 3, 6-7.

⁴ Итоги работы предприятий пищевой и перерабатывающей промышленности России за 2018, Пищевая промышленность, 2019, 3, 12-13.

величина дохода на одного члена семьи; недостатки, свойственные данной группе продовольствия для детей и др. Анкетным опросом были охвачены 120 респондентов, среди которых 98% женщин и 2% мужчин. Обработка данных производилась традиционным методом, где количественные показатели определялись в виде средневзвешенных величин. Наряду с этим по данным официальных источников установлены изменение демографической ситуации, а также число детей, находящихся на искусственном вскармливании, а также нуждающихся в особом питании (страдающих разного рода заболеваниями, в том числе аллергического характера). Репрезентативность исследования подтверждается примерным соответствием полученных и рассчитанных общих показателей спроса (с незначительными отклонениями) данным официальной статистики.

Прогнозная величина спроса на продукты детского питания ($C_{\text{дп}}^n$) – сухие смеси определялась по формуле:

$$C_{\text{дп}}^n = \sum_{i=1}^{ml} q_i N_j \cdot t \cdot f_{ij} \quad (1)$$

где q_i – удельное потребление смесей i -го вида (норма рекомендуемая Минздравом РФ; г/сут); N_j – численность детей j -й возрастной группы (согласно рекомендации Минздрава выделены три группы детей: от 0 до 3-х месяцев; от 3 до 6-ти месяцев; от 6-ти месяцев до 1-го года); t – период искусственного вскармливания детей j -й возрастной группы, дней; f_{ij} – факторы, влияющие на потребление продукции i -го вида j -й группой детей.

Результаты

Анализ полученных расчетным путем показателей подтвердил нестабильность ситуации на исследуемом рынке за последние три года. Устойчивая тенденция роста имела место только в категории «Молоко сухое и смеси сухие молочные для детей раннего возраста» (в 2017 г. и в 2018 г. соответственно на 50,3% и на 32,7%), тогда как по остальным группам детского питания наблюдались перепады. В настоящее время только две отечественные компании (Инфаприм и Фармалкат) осуществляют производство детских сухих смесей, остальные предприятия преимущественно импортируют готовый продукт⁵.

Результаты анализа подтверждают гипотезу о неустойчивости данного рынка, на котором наблюдается перераспределение сегментов детского питания в пользу молочных смесей и появление новых ассортиментных позиций, половина которых приходится на продукты питания в баночках, в том числе около 60% – на соки, 20% – на каши, творожные изделия и др. Кроме того, данные официальной статистики в течение года подвергаются корректировке. При анализе конъюнктуры рынка детского питания некоторые авторы отмечают превышение величины потенциального потребления детского питания в натуральном выражении над фактическим, которое составляет: по молочным смесям – 12%, кашам – 67%, сокам и пюре – 100%, а в товарной группе «заменители грудного молока» (ЗГМ) – 25%. Объем производства товарной группы ЗГМ составляет около 40 тыс. тонн, и специалисты, несмотря на отсутствие роста рождаемости, прогнозируют повышение выпуска данного продукта до уровня свыше 70,8 тыс. тонн⁶. Свой прогноз они связывают с предусмотренным Правительством РФ строительством новых заводов по производству детских молочных смесей. Такая политика обусловлена стремлением оттеснить транснациональные корпорации, занятые производством смесей в России и выйти на рынок ЗГМ Китая с продукцией произведенной и расфасованной на территории нашей страны, где данный продукт пользуется достаточно высоким спросом.

Обсуждение полученных результатов

После проведения анкетирования и обработки по-

лученной информации особую важность представляло установление базовых показателей, а также факторов, влияющих на выбор тех или иных продуктов детского питания. По завершении анализа полученной информации состоялось обсуждение результатов проведенного исследования.

Особое внимание было уделено демографическим факторам, которые оказывают непосредственное влияние на гармонизацию спроса и предложения на рынке детского питания. В этой связи учету за период 2015-2018 гг. подлежали: темпы роста/снижения рождаемости; гендерный признак (половозрастной состав детей и взрослых), темпы миграции населения; величина дохода на одного члена семьи; покупательная способность; место проживания (город, сельская местность). Например, в сельской местности матери чаще кормят детей грудью и пищей, приготовленной в домашних условиях.

Не вызывает сомнения, что продукты детского питания, как и лекарственные средства, должны соответствовать требованиям безопасности и качества ингредиентов; точности дозирования; учитывать возможные последствия, зависящие от правильности их приготовления и употребления. Особое внимание вызывают официальные данные российской статистики, согласно которым за последние годы наблюдался рост числа новорожденных с врожденными аллергическими и генетическими заболеваниями, которые, однако, не выделяются в разделе производства продуктов питания. Так, 35-40% детей в нашей стране страдают пищевой аллергией и нуждаются во вскармливании специализированными продуктами; свыше 25% - в низколактозных и/или безлактозных смесях (Лукоянова, 2012; Лукоянова и др., 2013; Лукоянова, 2016)⁷. Такая ситуация во многом определила тенденцию роста продаж специальных смесей для детей с разными заболеваниями, однако предприятиям все равно требуется увязывать ассортиментную политику с данным фактором. Так, за исследуемый период удельный вес смесей для детей, страдающих аллергией, в общем объеме реализованной продукции повысился с 6,2 до 10,8%, а с заболеваниями пищеварительного тракта - с 10,3 до 14,6% (Баранов, & Тутельян, 2010). Увеличился спрос и на лечебные консервы, предназначенные для детей, страдающих пиелонефритом, анемией, нарушением обмена веществ и пр. Их использование способствует облегчению течения заболеваний, ускорению выздоровления,

⁵ Как организовать бизнес по производству детского питания. (2015-05-06) <https://moneymakerfactory.ru/biznes-idei/biznes-po-proizvodstvu-detskogo-pitaniya/> (дата обращения: 17.10.2019)

⁶ Рынок детского питания России: перспективы заводов ЗГМ (11.07.2019). Режим доступа: <https://www.dairynews.ru/news/rynok-detskogo-pitaniya-rossii-perspektivy-zavodov.html>. (дата обращения: 17.10.2019)

⁷ Тутельян, В. А., & Конь, И. Я. (2004). *Руководство по детскому питанию*. – М.: Медицинское информационное агентство, 664 с.

предупреждению рецидивов и осложнений болезни. Данные факторы необходимо учитывать при формировании прогнозных показателей производства детского питания и величины его предложения на рынке. Проведение такого исследования позволяет выявлять и учитывать и другие аспекты детского питания, такие как: назначение, состав, отличия в структуре разных групп продукции и др.

Традиционно при группировке питания для детей за основу принимаются Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08.⁸

Однако неполнота охвата разных видов продуктов питания для детей и недостаточный учет физиологического и медицинского состояния приводят к отсутствию единой точки зрения на данную проблему среди ученых и специалистов и становятся причиной внесения корректив в способ классификации детского питания. Согласно одному подходу, продукты питания для здоровых детей в виде консервов дифференцированы по группам: фруктовые, овощные, мясные и рыбные, которые далее разграничивают в зависимости от состава ингредиентов. К группе лечебно-профилактических консервов отнесены продукты, компоненты которых, оказывают активное воздействие на организм ребенка (каротин, пектин, пищевые волокна). Наряду с этим, В. Северьянова при систематизации лечебных консервов для учета их консистенции выделяет группы: пюреобразные, протертые (гомогенизированные), крупноизмельченные либо в виде кусочков (Северьянова, 2003). Другие авторы классифицируют детское питание, исходя из специфики возрастного метаболизма здоровых детей, профилактики или сведения к минимуму наиболее распространенных заболеваний (Аверьянова, Гаслова, & Иванова, 2011; Рязанова, 2012). Данная проблема может быть решена путем совместных исследований ученых разных сфер (медиков, физиологов, технологов и др.), результатом деятельности которых станет единый классификатор для данной продовольственной группы, учитывающий возраст детей и лечебно-оздоровительные рекомендации.

Особую категорию детского питания представляю смеси, которые могут быть как сухими, так и жидкими. Смеси обладают рядом преимуществ, состоящих в следующем: готовность к употреблению; точность дозирования порошка; гарантия хорошего качества применяемой воды.

Обобщение разных подходов к классификации смесей детского питания показало, что производителям данной продукции при формировании и планировании ассортимента необходимо классифицировать их в разрезе трех возрастных групп⁹:

1. начальные (стартовые), предназначенные для детей первых четырех-шести месяцев жизни. По составу они максимально соответствуют особенностям обмена веществ и пищеварения детей этой возрастной группы. При производстве смесей снижают уровень белка, чтобы количественно приблизить его содержание к грудному молоку. Состав жирового компонента начальных смесей также адаптирован к жирам женского молока. В составе углеводов выработку в кишечнике полезной микрофлоры стимулируют молочный сахар (лактоза) и декстринмальтоза;
2. учитывающие потребности детей второго полугодия жизни в белке и ряде минеральных веществ. В составе жирового компонента преобладает молочный жир, а содержание углеводов и минеральных веществ несколько выше, чем в начальных смесях;
3. используемые на протяжении первого года жизни ребенка (от 0 до 12 месяцев), по составу схожие с описанными выше смесями. В белковом компоненте могут преобладать сывороточные белки или казеин. Существует широкая линейка смесей для данной возрастной группы детей, в том числе: адаптированные (кисломолочные и с нуклеотидами); молочные (с бифидобактериями и специальными добавками – пребиотиками), способствующие росту в кишечнике ребенка бифидобактерий, с загустителями; адаптированные молочные для недоношенных и маловесных детей (Ладодо, 2009; Ладодо, & Дружинина, 2008; Ладодо, & Лаврова, 2012).

Не вызывает сомнения точка зрения ученых, предлагающих увязывать детские молочные смеси профилактического и лечебного назначения с характером нарушений у детей, путем дифференциации их по группам: а) подверженные аллергическим реакциям или риску аллергии (гипоаллергенные смеси); б) не переносящие молочный сахар (лактозу) – низко- и безлактозные смеси; в) подверженные тяжелой аллергии к белкам коровьего молока (на основе изолята соевого белка и гидролизатов белка (Ломачинский, Лукашевич, & Пацюк, 2009; Кузнецов, Лесь, Хованова, Антипова, & Фелик, 2016).

Специфика детского питания состоит в частом не-

⁸ Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 18 декабря 2008 г.). Режим доступа: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4583 (дата обращения: 17.10.2019)

⁹ Лазарева, Г. Ю., Подколзина, В. А., & Муллаярова, Э. А. (2008). *Детское питание*. Полный справочник. Эксмо.

совпадении предпочтений покупателей (родителей) и непосредственных потребителей (детей). Кроме того, важным условием выбора продукта должны являться медицинские показания и мнение соответствующих специалистов, что не всегда учитывается при покупке. В этой связи изучение потребительских предпочтений с учетом всех факторов влияния является важной частью исследования рынка детского питания.

При анализе продуктов детского питания особое внимание уделялось заменителям грудного молока (далее ЗГМ). Общеизвестно, что только естественное вскармливание детей может полностью удовлетворять потребности новорожденного в питательных веществах, микроэлементах и витаминах, защитить от инфекций, предупредить развитие разных заболеваний. Ни одна молочная смесь, какой бы качественной она ни была, не способна в полной мере повторить состав материнского молока. Однако существует ряд медицинских противопоказаний, как со стороны матери, так и ребенка (недоношенность, врожденные пороки и др.), служащие основанием для искусственного вскармливания. Кроме того, детей, начиная с 5-6 месяцев

(груднички) и с 4-5 месяцев (на искусственном вскармливании от рождения), начинают прикармливать, постепенно увеличивая состав и количество продуктов согласно рекомендуемым нормам содержания энергии, белков, жиров, углеводов (Лундина, & Яковлева, 2015). Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) установлен физиологически нормальный срок грудного вскармливания: от 0 до 1 года 3 месяцев^{10,11}. В России на долю младенцев, получающих грудное молоко в возрасте до 3 месяцев, приходится 80%, до 6 месяцев – 56%, до 12 месяцев – 40%. Учитывая высокую значимость обеспечения высококачественными продуктами питания детей самого раннего возраста, в рамках настоящего исследования была дана оценка степени удовлетворения спроса на заменители грудного молока.

Использование предложенной формулы по расчету прогнозной величины спроса на продукты детского питания (СДПп) позволило рассчитать прогноз потребности смесей для детей раннего возраста на период 2019-2021 гг. на основании норм потребления, рекомендуемых Минздравом РФ¹². Расчет прогнозных показателей проводился методом экс-

Таблица 2

Объемы фактического производства сухих смесей за период 2016 – 2018 гг. и по прогнозу на период 2019 - 2021 гг.**

Показатели	Фактические показатели по годам			Прогнозные показатели по годам		
	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Количество детей на искусственном вскармливании от 0 до 3-х месяцев, тыс. чел.	290,9	277,2	265,7	266,3	260,3	253,3
Количество детей на искусственном вскармливании от 3 до 6-и месяцев, тыс. чел.	1069,0	956,7	908,0	901,1	872,4	840,6
Количество детей на искусственном вскармливании от 6 месяцев до 1-го года, тыс. чел.	1114,3	997,3	946,5	939,4	909,4	876,2
Потребность сухих смесей для детей на искусственном вскармливании от 0 до 3-х месяцев, т	2985	2844	2726	2732	2671	2599
Потребность сухих смесей для детей на искусственном вскармливании от 3 до 6-и месяцев, т	9621	8610	8172	8110	8185	7565
Потребность сухих смесей для детей на искусственном вскармливании от 6 месяцев до 1-го года, т	15043	13464	12778	12682	12277	11829
Потребность адаптированных сухих молочных смесей, т	27649	24918	23676	23524	23133	21993
Потребность прочих сухих смесей, от 6 месяцев до 1-го года, т	16998	15213	14439	14330	13872	13366

** Составлено авторами на основании данных официальной статистики и рекомендованных норм потребления. ("Грудное вскармливание детей первого года жизни. Федеральная служба государственной статистики", 2017).

¹⁰ Международный свод правил маркетинга заменителей грудного молока. Международный договор. Руководство по своду правил, ЮНИСЕФ, 2003 год. Дата принятия: 01 мая 1981. Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/902010094> (дата обращения: 17.10.2019)

¹¹ Международный свод правил по сбыту заменителей грудного молока, Всемирная Организация Здравоохранения, 1981 г. Режим доступа: URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/40382/9241541601_rus.pdf;jsessionid=BD6C665C421E23A1926D256B8B1BCC45?sequence=2 (дата обращения: 17.10.2019)

¹² Рекомендуются нормы лечебного питания (среднесуточных наборов основных пищевых продуктов) для беременных и кормящих

траполяции (таблица 2). При этом из общего количества факторов во внимание были приняты темпы изменения численности детей, находящихся на искусственном вскармливании в разрезе трех возрастных групп, а также показатель, учитывающий динамику рождаемости.

Сопоставление расчетных показателей с объемами фактически выпущенной продукции (таблица 1) показало недостаток производства сухих смесей отечественными предприятиями. Для выявления степени удовлетворенности населения было проведено исследование потребителей детского питания методом анкетирования (отмечались несколько вариантов ответов). Результаты опроса подтвердили, что большинство респондентов (52% опрошенных) испытывают дефицит в изготовленных в России высококачественных сухих смесей для детей. Наряду с этим, в ходе исследования были установлены основные ориентиры при выборе детского питания, среди которых: состав продукта (83%), неаллергенность (80%), обогащенность витаминами и минеральными веществами (73%), предпочтения торговой марки (72%); отсутствие генетически модифицированных ингредиентов (52%), что проиллюстрировано на рисунке 1.

Кроме того, при выборе продуктов детского питания большинство потребителей (59%) в качестве источника информации руководствуются отзывами, советами друзей и родственников, а рекомендациями врачей – 53% опрошенных. Негативным фактором является то, что 47% респондентов не принимают во внимание советы врачей. Это под-

тверждено ответами респондентов, в которых отмечены неудовлетворенность и основные претензии к детскому питанию, в том числе: непереносимость и аллергические реакции у ребенка на компоненты продукции (18,5%), ограниченный ассортимент в сравнении с зарубежными производителями (22%), плохой вкус (11,5), неудобная упаковка (9%), недостаток информации о продукте в торговой сети (39%).

Предметом дискуссии по результатам исследования явился состав основных факторов, влияющих на спрос детского питания, которые дифференцированы по следующим группам:

- определяющие рыночную конъюнктуру (состояние и соотношение потребительского спроса и предложения). Несмотря на тенденцию наращивания объемов выпуска и расширения ассортимента детского питания, спрос на нее полностью не удовлетворен как в отношении качества, так и ассортимента (что подтверждено результатами анкетирования);
- демографические (рождаемость, возрастная структура детей, количество детей с аллергическими и генетическими заболеваниями, степень миграции и др.). Здесь предметом дискуссии при определении спроса является способ учета численности детей в разрезе возрастных групп, на основании которой и рассчитывается нормативная потребность сухих смесей и других продуктов детского питания;
- социально-экономические (доходы населения на одного члена семьи, удельный вес расходов на питание в бюджете семьи, доля городского

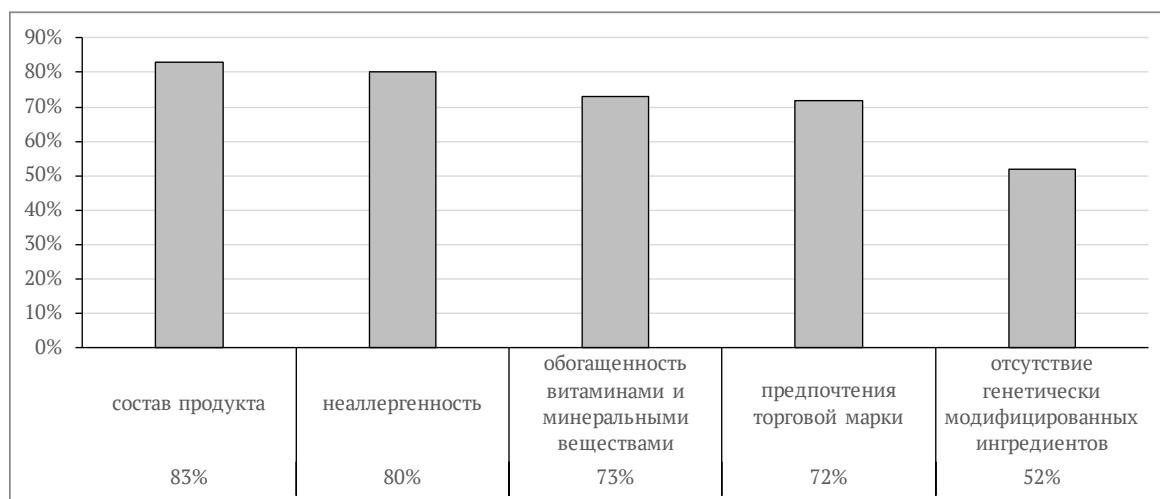


Рисунок 1. Распределение основных критериев выбора детского питания по результатам анкетирования

населения, удельный вес населения с самыми низкими доходами, темп инфляция, уровень безработицы и пр.);

- культууроформирующие (уровень образования матерей, взаимоотношения со специалистами медицинских учреждений, нравственные ценности и т.д.).

Полученные данные рекомендуется предприятиям учитывать при формировании своей производственно-сбытовой политики.

Обобщение подходов ученых в области детского питания, позволило конкретизировать требования, которые должны учитывать предприниматели при организации и развитии в стране производства продукции для детей (Аверьянова и др., 2011; Баранов & Тутельян 2010), среди которых:

- поддержание натуральной и экологически чистой сырьевой базы. В состав продуктов для детей не должны входить консерванты и химические добавки. Необходим мониторинг не только режима доставки и хранения сырья, но и условий выращивания злаков, овощей, фруктов, а также пастбищ и кормов для животных;
- осуществление строгого санитарно-эпидемиологического контроля, а также соблюдение особых технологий производства и условий хранения готовой продукции (температурные режимы, время выдержки, скорость и т.д.). Даже незначительные изменения характеристик продуктов могут привести к серьезным заболеваниям у детей, организмы которых слабо адаптированы к окружающей среде. Парк оборудования, предназначенный для производства детского питания, должен быть жестко регламентирован¹³;
- соблюдение ограниченного перечня упаковочных материалов, разрешенных к применению. К ним предъявляются жесткие требования: не должны вызывать изменения продукта или ухудшение его органических характеристик, отсутствие токсичности и способности оказывать вредное воздействие на организм ребенка и т.д. Тара для детского питания должна иметь узкую номенклатуру, проходить тщательную дезинфекцию и проверку ;
- обеспечение функциональности упаковки с учетом специфики продукта. Кроме привлекательности, упаковка должна быть источником информации для покупателей, что особенно важно для категорий товаров, реклама которых ограничена (например, ЗГМ) (Алейникова,

2008);

- учет динамики потребительской аудитории. По мере взросления ребенок переходит на другие, в том числе обычные продукты питания, что требует специальных исследований и внесения изменений в структуру ассортимента;-восполнение недостатка информации о продуктах из-за ограничения рекламы путем исследования потребителей. Нужно учитывать, что ассортимент продуктов для детей отличен от продовольственных товаров для взрослых. Особого внимания требует лечебный аспект детского питания (при отсутствии возможности приема детьми лекарственных препаратов в продукты питания могут добавляться лекарственные и безопасные лечебные компоненты).

Заключение

Обобщение результатов исследования позволяет отметить, что отечественный рынок продуктов питания для детей, несмотря на усложнение ситуации, связанной со снижением в стране рождаемости, имеет достаточно благоприятные перспективы развития. В последние годы наблюдается постепенное изменение спроса в пользу отечественной продукции, которая отвечает высоким международным стандартам качества (по показателям экологичности, безопасности и обогащенности) и реализуется по доступным ценам. Предпосылками увеличения потребления детского питания промышленного производства, в сравнении с пищей, приготовленной в домашних условиях, являются: улучшение социально-экономического положения российских граждан, изменение культуры потребления в связи с ростом женской занятости, смена стиля жизни. Однако, по-прежнему, спрос на детское питание в России (в расчете на одного ребенка) значительно ниже, чем в европейских странах (12 и 22 кг в год соответственно). Такую ситуацию можно считать благоприятной, только когда речь идет о самой маленькой возрастной группе. Однако по мере взросления детей полезным для их физического состояния и здоровья, наряду со вскармливанием, становится актуальным прикорм продуктами, изготовленными в промышленных условиях.

Результаты проведенного исследования позволили в рамках политики импортозамещения обосновать основные направления развития индустрии детского питания в нашей стране, среди которых:

- увеличение действующих производственных

¹³ Технический регламент таможенного союза ТР ТС 033/2013 Технический регламент Таможенного союза «О безопасности молока и молочной продукции» (с изменениями на 20 декабря 2017 года) (редакция, действующая с 15 июля 2018 года). Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/499050562> (дата обращения: 17.10.2019)

мощностей и строительство новых предприятий, доведение объемов до полного удовлетворения спроса на сухие смеси и другие продукты для детей;

- улучшение качества продукции на основе постоянных исследований ее состава;
- расширение номенклатуры продуктов питания для детей за счет освоения новых товарных групп (супы, пюре на основе злаков, мясо, рыба, различные чаи, детская вода, кисели и пр.) и сегментов детского питания, в том числе, продуктов быстрого приготовления, пользующихся спросом в связи с ростом занятости матерей и ускорением ритма жизни (особенно в крупных городах);
- повышение конкурентоспособности детского питания отечественного производства путем разработки и внедрения инноваций (в том числе nano-технологий);
- снижение цен на ЗГМ путем минимизации затрат, с учетом того, что издержки, связанные с упаковкой и фасовкой сухих смесей ниже в сравнении с транспортными расходами при импорте продукта из-за рубежа (таможенная пошлина на ввоз ингредиентов для заменителей грудного молока – 11%, а на готовый продукт – 5%);
- введение в эксплуатацию на территории России заводов по производству упаковки детского питания и упаковочных материалов;
- совершенствование упаковки детского питания, использование новых упаковочных материалов и видов тары для обеспечения, наряду с привлекательным внешним видом, сохранности продукта и удобства его использования;
- увеличение объемов экспорта сухих смесей на рынки стран ЕвразС и Китая;
- осуществление мер государственной поддержки предприятий-производителей детского питания.

Вместе с тем, учитывая специфику производства детского питания, широкий перечень требований к данной продукции, особенности потребителей и ряд других условий, полученные результаты исследования не являются исчерпывающими. Так, не были установлены зависимости производства данной продукции от факторов влияния, что не позволяет рассчитывать достоверный прогноз развития индустрии детского питания. Кроме того, исследованием потребительского спроса были охвачены только заменители грудного молока, тогда как необходимо рассматривать всю широту ассортимента детского питания, с учетом факторов, влияющих на потребление. Данные обстоятельства указывают на необходимость проведения дальнейших исследований.

Литература

- Аверьянова, Н. И., Гаслова, А. А., & Иванова, Н. В. (2011). *Вскармливание детей раннего возраста*. Пермь
- Алейникова, И. И. (2008) Организационно-экономические аспекты совершенствования упаковочного производства предприятий индустрии детского питания [Кандидатская диссертация, МГУПП], Москва, Россия.
- Баранов, А. А., Тутельян В. А. (Ред.). (2010). *Лечебное питание детей первого года жизни*. Союз педиатров России.
- Боровик, Т. Э., Ладодо, К. С., Захарова, И. Н., Рославцева, Е. А., Скворцова, В. А., Звонкова, Н. Г., & Лукоянова, О. Л. (2014). Кисломолочные продукты в питании детей раннего возраста. *Вопросы современной педиатрии*, 13(1), 89-95.
- Кузнецов, В. В., Лесь, Г. М., Хованова, И. В., Антипова, Т. А., & Фелик, С. В. (2016) Отдельные аспекты создания сбалансированных продуктов питания. *Вопросы питания*, 85 5), 120 – 121.
- Ладодо, К. С. (2009). *Рациональное питание детей раннего возраста*. Миклош.
- Ладодо, К. С., & Дружинина, Л. В. (2008). *Детское питание: От рождения до года*. Лабиринт Пресс.
- Ладодо, К. С., & Лаврова, Т. Е. (2012) Адаптированные кисломолочные смеси для детского питания. *Педиатрия*, 91(6), 95 – 100.
- Ломачинский, В. А., Лукашевич, О. Н., & Пацюк, Л. К. (2009) Инновационные технологии продуктов детского питания. *Пищевая промышленность*, 3, 34 – 36.
- Лукоянова, О. Л., Боровик, Т. Э., Бушуева, Т. В., Звонкова, Н. Г., Семенова, Н. Н., Скворцова, В. А., & Степанова, Т. Н. (2013). Возможности моделирования состава детских молочных смесей за счет введения функциональных нутриентов. *Вопросы современной педиатрии*, 12(2), 114-122.
- Лукоянова, О. Л. (2012). Грудное молоко как эталонная модель для создания детских молочных смесей. *Вопросы современной педиатрии*, 11(4), 111 – 115.
- Лукоянова, О. Л. (2016). Научное обоснование и разработка новых технологий организации и поддержки грудного вскармливания [Докторская диссертация]. Москва, Россия.
- Лундина, Г. В., & Яковлева, Т. В. (2015). Рациональное питание детей раннего возраста. *Вятский медицинский вестник*, 2, 70-73.
- Рязанова, О. А. (2012). Классификация продуктов детского питания. *Пищевая промышленность*, 7, 58 – 62.
- Северьянова, В. (2003). Детское питание – почти что лекарство. *Фармацевтический вестник*, 16 (295).

The Current State and Forecast for the Development of Baby Food Production

Lyudmila T. Pechenaya

Moscow University of Food Production

11 Volokolamskoe highway, Moscow, 125080, Russian Federation

E-mail: pechenajalt@mgupp.ru

Tatiana S. Korshik

Moscow University of Food Production

11 Volokolamskoe highway, Moscow, 125080, Russian Federation

E-mail: korshikts@mgupp.ru

Larisa S. Tsvetlyuk

Moscow University of Food Production

11 Volokolamskoe highway, Moscow, 125080, Russian Federation

E-mail: ino@icone.ru

Alla G. Boldycheva

Moscow University of Food Production

11 Volokolamskoe highway, Moscow, 125080, Russian Federation

E-mail: informalla@yandex.ru

The need to improve the production of baby food, improve its quality, ensure the volume of production and assortment adequate to demand is not only a Russian, but also a worldwide problem. The aim of the study was to assess the current state of the baby food industry and determine the prospects for its development. To achieve this goal, the following tasks were required: analysis of the dynamics of the production of baby food; market appraisal; research of the demand for these products; identification of factors affecting its consumption; identification of gaps that impede the development of the industry prediction calculation. Such a study, in our opinion, will improve the provision of children with these types of food. However, the lack of information prevents the determination of reliable demand and the sustainable development of the domestic baby food industry. In the official statistical materials, data are presented only for the main product groups, without taking into account specific features and influence factors, which does not allow to reliably determine the demand for these products and calculate its forecast for the medium term. In this regard, in order to form an objective picture of the prospects for the development of the food market for children, including from the moment of birth, the following scientific methods were used in the research process: abstraction, analysis and synthesis, questioning, interviewing, extrapolation, modeling, etc. The results of the study summarized in the final section of the article.

Keywords: baby food, industry, demand, supply, infant formula, assortment, product groups breast milk substitutes

References

- Aver'yanova, N. I., Gaslova, A. A., & Ivanova, N. V. (2011). *Vskarmlyvanie detej rannego vozrasta* [Feeding infants]. Perm'.
- Alejnukova, I. I. (2008). *Organizatsionno-ekonomicheskie aspekty sovershenstvovaniya upakovochnogo proizvodstva predpriyatij industrii detskogo pitaniya*. [Organizational and economic aspects of improving the packaging production of baby food industry enterprises [Candidate dissertation, MSUFP]. Moscow, Russia.
- Baranov, A. A., & Tutel'yan V. A. (Eds.). (2010). *Lechebnoe pitanie detej pervogo goda zhizni* [Therapeutic nutrition of children in their first year of life]. Soyuz pediatrov Rossii.
- Borovik, T. E., Ladodo, K. S., Zakharova, I. N., Roslavitseva, E. A., Skvortsova, V. A., Zvonkova, N. G., & Lukoyanova, O. L. (2014). Sour-milk products in the nutrition of young children. *Voprosy*

- sovremennoj pediatrii* [Questions of modern pediatrics], 13(1), 89-95.
- Kuznetsov, V. V., Les', G. M., Khovanova, I. V., Antipova, T. A., & Felik, S. V. (2016) *Otdel'nye aspekty sozdaniya sbalansirovannykh produktov pitaniya*. [Some aspects of creating balanced foods.], *Voprosy pitaniya* [Nutrition Issues], 85(5), 120 – 121.
- Ladodo, K. S. (2009). *Ratsional'noe pitanie detej rannego vozrasta* [Good nutrition for young children]. Miklosh.
- Ladodo, K.S., & Druzhinina, L.V. (2008). *Detskoe pitanie: Ot rozhdeniya do goda* [Baby food: From birth to a year]. Labirint Press.
- Ladodo, K. S., & Lavrova, T. E. (2012). Adapted sour-milk mixes for baby food. *Pediatrica* [Pediatrics], 91(6), 95 – 100.
- Lomachinskij, V. A., Lukashevich, O. N., & Patsyuk, L. K. (2009) Innovative baby food technology. *Pishhevaya promyshlennost'* [Food Industry], 3, 34 – 36.
- Lukyanova, O. L., Borovik, T. EH., Bushueva, T. V., Zvonkova, N. G., Semenova, N. N., Skvortsova, V. A., & Stepanova, T. N. (2013). Possibilities for modeling the composition of infant formula through the introduction of functional nutrients. *Voprosy sovremennoj pediatrii* [Questions of modern pediatrics], 12(2), 114-122.
- Lukyanova, O. L. (2012). Breast milk as a reference model for creating infant formula. *Voprosy sovremennoj pediatrii* [Questions of modern pediatrics], 11(4), 111 – 115.
- Lukyanova, O.L. (2016). *Nauchnoe obosnovanie i razrabotka novykh tekhnologij organizatsii i podderzhki grudnogo vskarmlivaniya. Dissertatsiya na soiskanie uchenoj stepeni d. med. Nauk* [Scientific substantiation and development of new technologies for the organization and support of breastfeeding] [Doctoral dissertation]. Moscow, Russia.
- Lundina, G. V., & YAKovleva, T. V. (2015). Good nutrition for young children. *Vyatskij meditsinskij vestnik* [Vyatka Medical Bulletin], 2, 70-73.
- Ryazanova, O.A. (2012). Classification of baby food. *Pishhevaya promyshlennost'* [Food Industry], 7, 58 – 62.
- Sever'yanova, V. (2003). Baby food is almost a cure. *Farmatsevticheskij vestnik* [Pharmaceutical Bulletin], 16 (295).

Transglycosylation of Rebaudioside A by β -Fructofuranosidase

Kristina V. Chkhan

Moscow State University of Food Production
11 Volokolamskoe highway, Moscow, 125080, Russian Federation
Scientific- Research laboratory of PureCircle. Limited
Kuala Lumpur, 50250 Malaysia
E-mail: ch.kristina84@gmail.com

Rebaudioside A (RebA) was subjected to β -2.6 transglycosylation with β -fructofuranosidase from *Arthrobacter sp.* K-1 and sucrose as a source of fructose units. The yield of transglycosylation depends significantly on the concentration of the acceptor, the donor and the enzyme, as well as the reaction time. At the weight ratio of RebA to sucrose of 1: 1, the degree of transfructosylation in 24 hours was only 5.4%, while at a ratio of 1 : 5, it reaches to more than 23%. It was revealed that transfructosylation proceeds more efficiently in the concentrated solutions, the higher the total concentration of sucrose and RebA, the greater the yield of fructosylated RebA. To determine the effect of pH on transfructosylation, β -fructofuranosidase was incubated with a solution of 1% RebA and 10% sucrose at 40°C for 15 hours at various pH values. It was also revealed that with an increase in the amount of the enzyme, the reaction accelerates. The most optimal were quantities of 50-100 units per 1 g of sucrose. The reaction of transfructosylation of stevioside is examined, and an organoleptic evaluation of fructosylated derivatives of fructosyl-RebA, fructosyl-stevioside and fructosyl-rubuzoside is also shown. Isolation and purification of fructosylated RebA was carried out by ethanol precipitation and purification on the columns filled with macroporous Diaion HP-20 resin. The resulting product is possessing improved sensory characteristics and can be used as low-calorie sweetener.

Keywords: transfructosylation, β -fructofuranosidase, cultivation of *Arthrobacter sp.* K-1, β -Fructofuranosidase (FFase) activity, reaction conditions for transfructosylation of RebA, isolation and purification of fructosyl-RebA, taste profile of fructosylated derivatives

Stevia rebaudiana Bertoni is a plant species native to the South America and is now cultivated in many parts of the world. *Stevia* leaves are naturally sweet and extracts of *Stevia rebaudiana* have been used commercially to sweeten foods and beverages (Kennelly, 2002; Kennelly, 1985).

Extract of *Stevia rebaudiana* contains mixture of different ent-kaurene-type diterpene glycosides, which have a common base – steviol – and differ from each other by carbohydrates residues at C-13 and C-19 positions (Kingham et al., 1985; Kennelly, 2005). Some of the steviol glycosides were isolated and identified such as stevioside, rebaudiosides A, B, D, E, F, G, I, H, L, K, J, M, N, O and some others, and as well dulcoside A and B, rubusoside, steviolmonoside and steviolbioside. Rebaudioside A (RebA) and stevioside are the main components of the leaf, they have been studied and characterized as a high intensity sweeteners (Geuns, 2003)¹. Each of these steviol glycosides has its own unique taste profile (DuBois, 2011, ; DuBois, 1985) and sweetness intensity which can vary from 30 to

450 times sweeter than sugar (Abelyan et al., 2012; Kinghorn et al., 1985)².

In addition to the sweet taste, they have different pharmacological properties. With their regular consumption, the content of sugar, radionuclides and cholesterol in the body decreases, cell regeneration and blood coagulation improves, the growth of tumors is inhibited, blood vessels are strengthened. It also shows choleric, anti-inflammatory and diuretic properties, prevents the formation of ulcers in the gastrointestinal tract (Abelyan et al., 2012; Kinghorn, 1985; Toskulkao, 1994).

Glycosides of stevia possess residual bitterness and taste profile, which affects its quality characteristics (Chaturvedula, 2011; DuBois, 1985). They can be corrected by modifying glycosides with the help of intermolecular transglycosylation reactions under the action of various enzymes, during which the addition of other carbohydrates in the abovementioned positions C13 and C19 occurs. The exact amount of

¹ Morita, T., Morita, K., Kanzaki, S. Novel stevia variety and method of producing sweetener // US Patent Appl. 201110023192.-2011.

² Morita, T., Fujita, I., Matsuura, F., Ota, M. (2010). New steviol glycoside //WO2010/038911. - 2010.

How to Cite

Chkhan, K. (2019). Transglycosylation of Rebaudioside A by β -fructofuranosidase. *Health, Food & Biotechnology*, 1(1), 103-112. <https://doi.org/10.36107/hfb.2019.i1.s82>

carbohydrate units in these positions determines the degree of sweetness of glycosides in stevia (Abelyan et al., 2012).

The enzymes used for transglycosylation are pullulanase, isomaltase (Lobov, 1991), β -galactosidase (Kitahata et al., 1989) and dextrin dextranase (Yamamoto et al., 1994), and donors are – pullulan, maltose, lactose and partially hydrolyzed starch respectively. However, they allow eliminate bitterness only partially due to the low yield of derivatives with the required characteristics. Best results were obtained with transglycosylation using microbial cyclodextrin glucanotransferase (CGTase) in the presence of starch as a donor of glucose units (Abelyan et al., 2012).

On the other hand, the inclusion of fructose via transfructosylation may lead to a derivatives of glycosides with improved taste characteristics (Chaturvedula, 2011; Darise et al., 1984; Ishikawa, 1990; Ishikawa, 1991).

β -transfructosylation schematically can be represented as follows:

Hydrolysis

Aldosyl-F $\rightarrow$ Aldose + Fructose

Self-transferase reaction

Aldosyl-F + Aldosyl-F $\rightarrow$ Aldosyl-F-F + Aldose

Transferase reaction to acceptor

Aldosyl-A + F $\leftrightarrow$ F-A + Aldose

Note: F – is the residue of fructose, A - acceptor.

The purpose of this work is – the study of β -2,6-transfructosylation of RebA using β -fructofuranosidase (FFase) from *Arthrobacter* sp. K-1 and sucrose as a source of fructose units in order to improve its taste characteristics and potentially use it as sweetener itself.

Methods

Microbial cultures *Arthrobacter* sp. K-1 (FERM P-3192) (Japan), *Arthrobacter* sp. 10137 (Collection Of Industrial cultures, China), *Microbacterium saccharophilum* NBRC 108778 (Japan), *Aspergillus niger* IMI303386, (UK) *Schwanniomyces occidentalis* ATCC 26077 and *Aureobasidium pullulans* DSM2404 (Germany) used as producer of β -fructofuranosidase (FFase) (Fujita, 1990; Akimaru, 1991; Ishikawa, 1991).

Cultures were maintained on “Nissui” nutrient agar containing 0.2% of yeast extract.

Subsurface cultivation was carried out in a conical flasks at 30°C for 48 hours on a liquid nutrient medium, containing 1.2% yeast extract, 0.8% polypeptone, 4.0% lactose, 0.4% $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$, and 0.1% $\text{MgSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ (pH 7.0).

420ml of culture fluid was transferred to 10L fermenter, containing 8L of nutrient medium (pH 7.0), consisting of 5.0% of corn extract, 3.0% of sucrose, 0.4% $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ and 0.4% $\text{MgSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$.

Cultivation was carried out at 37°C for 24 hours, with constant aeration and pH controlled in the range of 6.8-7.2 using 2N NaOH.

The culture fluid was centrifuged at 12,000 rpm (20 min, 4°C), filtered through a 0.45 mm cellulose-acetate filter and concentrated on ultrafilters. The extracellular enzyme concentrate was stored at 4°C.

β -Fructofuranosidase (FFase) activity was determined by the amount of reducing sugars released as a result of sucrose hydrolysis. One unit of FFase activity was determined as the amount of enzyme needed to release 1 μmol of reducing sugar per minute. Mixture of the crude enzyme (0.5 ml) and 0.5 ml of 40% (w/v) sucrose solution (in 50 mM phosphate buffer, pH = 6.5) was incubated at 30°C with constant stirring for 10 minutes. The reaction was stopped by boiling. The amount of reducing sugars was determined using 3,5-dinitrosalicylic acid (DNS) method

The glycoside content was determined by HPLC using ZORBAX NH_2 column (4.6 mm x 250 mm), at column temperature of 40°C and using an acetonitrile-water mixture in a ratio of 80:20 (v / v) as the mobile phase, flow rate of 1 ml / min, DAD detector, UV (210 nm).

Also, the reagents produced by “Shandong Huaxian Stevian Co., LTD” (PRC), «Wako Pure Chemical Industries», LTD (Japan) and Sigma-Aldrich (USA) were used.

Obtaining transfructosylated RebA

Forty grams (40 g) of sucrose was added into 54 ml of reverse osmosis purified water (pH 6.5) and stirred at 50°C for 30 minutes until fully dissolved. 6 g of high purity RebA (> 98%) was added to the solution and stirred at 50°C until complete dissolution. 400 units of β -fructofuranosidase were added to the resulting solution and the reaction was carried out at 40 ° C for 48 hours with constant stirring. The reaction was stopped by heating to 95°C for 10 minutes, then treated with activated carbon (2% of solids) at 70°C for 30 minutes, deionized on Amberlite FCP22 (H +) and

Amberlite FPA53 (OH⁺) ion exchange resins using the conventional scheme. The combined filtrate was passed through a column filled with DIAION HP-20 resin (1.6 x 50 cm) in a ratio of glycosides to gel of 10% (weight / volume). After the adsorption, the column was washed with 300 ml of distilled water and 10% methanol solution. Elution of the transglycosylated products was performed sequentially using 5 "column volumes" of 70% methanol in total.

Results and discussions

It was previously shown that the reaction of transfructosylation of stevioside with the help of FFase in the presence of sucrose followed the Ping-Pong Bi-Bi mechanism (Figure 1) (Lobov, 1991).

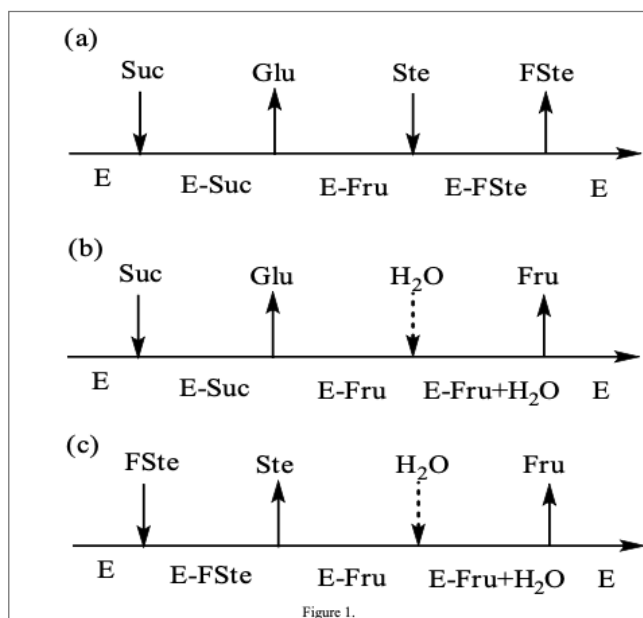


Figure 1. Schematic diagram of the Ping-Pong Bi-Bi mechanism for each reaction

Note: (a) Synthesis of fructosyl-stevioside; (b) Hydrolysis of sucrose; (c) Hydrolysis of fructosyl-stevioside (Suzuki et al., 2002, pp. 1033-1048)

The free enzyme (E) reacts with sucrose (Suc) to form the first complex (E-Suc). Then glucose (Glu) is released from the E-Suc complex, with the formation of the second E-Fru complex. This complex interacts with stevioside, which leads to the formation of the third complex E-FSte and subsequent release of FSte. In this system, along with the reaction of transfructosylation, the hydrolysis of sucrose and fructosil-stevioside occurs. The synthesis of fructosil-stevioside is inhibited by glucose and fructose. A conceptual diagram of the overall reaction mechanism is shown in Figure

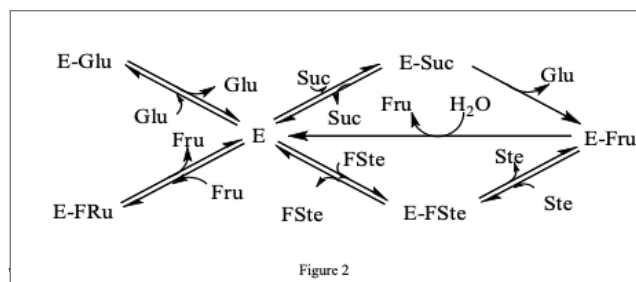


Figure 2. Conceptual diagram of the general reaction mechanism of fructosil-stevioside synthesis (Suzuki et al., 2002)

For transfructosylation, the enzyme (50 units) was incubated with sucrose (2.0 M) in the presence of stevioside or rubusoside (0.05 M) in 50 mM phosphate buffer (pH 6.5; 31 ml) at 40°C for 16 hours. The reaction was stopped by heating to 100°C for 10 minutes, then centrifuged, and the reaction mixture was purified on adsorption resin Diaion HP-20 and silica gel. Derivatives obtained were identified as β -D-fructofuranosyl-2,6- β -D-glucopyranosyl ester of steviolbioside and β -D-fructofuranosyl-2,6- β -D-glucopyranosyl ester of steviolmonoside for stevioside and rubusoside respectively (Figure 3). At the same time, the sweetness of the components did not increase, however, the taste characteristics of both derivatives significantly improved over the original glycosides. This was especially pronounced for fructosylated stevioside where the quality of taste, bitterness and aftertaste were comparable to the aspartame (Table 1) (Abelyan et al., 2012; Fujita, 1990).

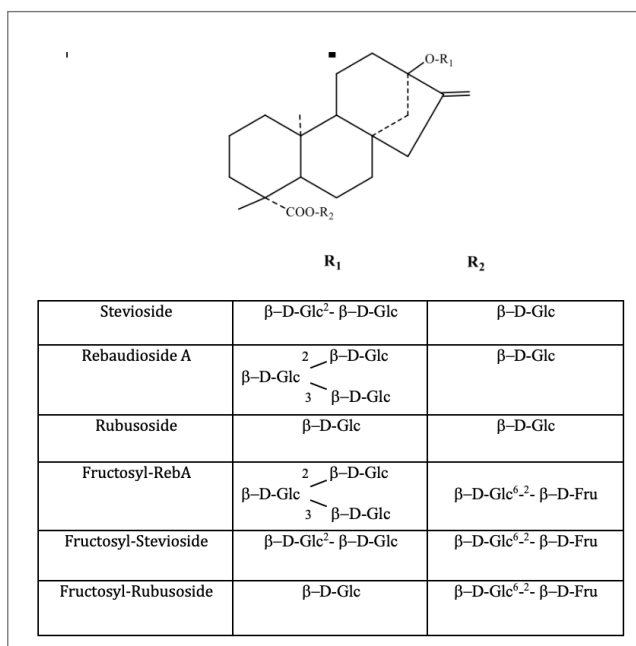


Figure 3. Fructosylated glycosides of Stevia

In our experiments, preliminary results of the transfructosylation of RebA showed that β -fructofuranosidase produced by *Arthrobacter* sp. K-1 is the most effective. At the same time, the enzyme catalyzed the formation of a mono- β -2,6-fructosylated at the 19-O-glucosyl residue of the RebA with a rather high yield (frucosyl-RebA), i.e. this β -fructofuranosidase is strictly specific for position C19 (Figure 4).

Table 1
Organoleptic evaluation of fructosylated derivatives (Abelyan et al., 2012)

Component	Bitterness	Aftertaste	Overall taste quality
Fructosyl-stevioside	4.6	4.2	2.9
Fructosyl-rubusoside	2.6	2.7	1.5
Stevioside	3.3	3.5	1.5
RebA	3.7	3.5	1.9
Aspartam	4.7	4.3	3.0

Note: The evaluation was carried out in sample solutions with concentrations corresponding to the sweetness of a 5% sucrose solution. 5, Best; 4, Significantly better; 3, better; 2, slightly better; 1, worse

All further experiments were performed using this enzyme.

Obtaining transfructosylated RebA

The aqueous and 10% methanol fractions contained only sucrose, glucose and fructose, while products of transglycosylation were in the 70% methanol fraction. The 70% methanol fraction was concentrated under the vacuum until full evaporation of methanol and the glycoside content was analysed by HPLC.

The yield of transfructosylation reaction depends largely on the concentration and ratio of the acceptor, donor and enzyme, as well as on reaction time. Transfructosylation is more effective with an excess of sucrose. The yield of the mono-fructosylated

derivative is 70%, provided that the reaction mixture contains 0.5% RebA, 5% sucrose, and the reaction time is 17 hours.

The ratio of the substrates had a definite effect on the degree of transfructosylation. The highest yield of fructosyl-RebA was achieved with excessive amounts of sucrose. Thus, at a weight ratio of RebA to sucrose of 1: 1, the degree of transfructosylation in 24 hours was only 5.4%, while at a ratio of 1 to 5, it reaches to more than 23%. The degree of transfructosylation increases significantly with the duration of the reaction, as shown for 24 hours, 48 hours and 72 hours (Table 2 and Figure 5).

Table 2
The effect of concentration of the acceptor and reaction time on the formation

Ratio (w/w)		Reaction time, hour	Transfructosylation, % Fru-RebA
RebA	Sucrose		
1	2	24	5.4
		48	20.1
		72	32.0
1	3	24	6.9
		48	24.6
		72	36.5
1	4	24	9.3
		48	29.2
		72	38.5
1	5	24	23.3
		48	32.7
		72	41.2
1	6	24	24.7
		48	35.4
		72	44.3
1	7	24	33.6
		48	38.7
		72	48.8

Note: Fru-RebA (total solids level at 35%; 40°C; pH 6.5)

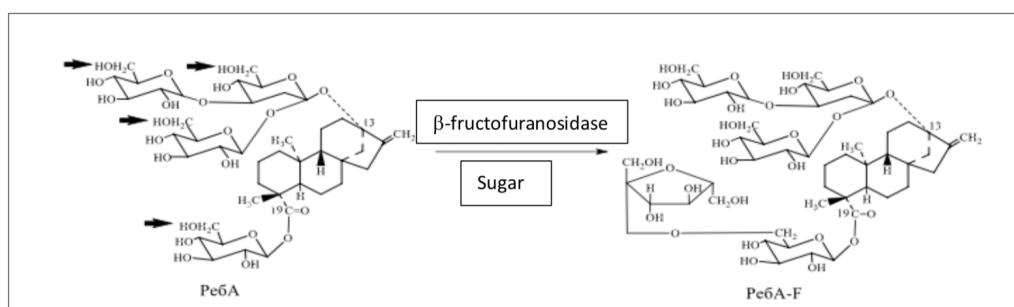


Figure 4. Transfructosylation of RebA

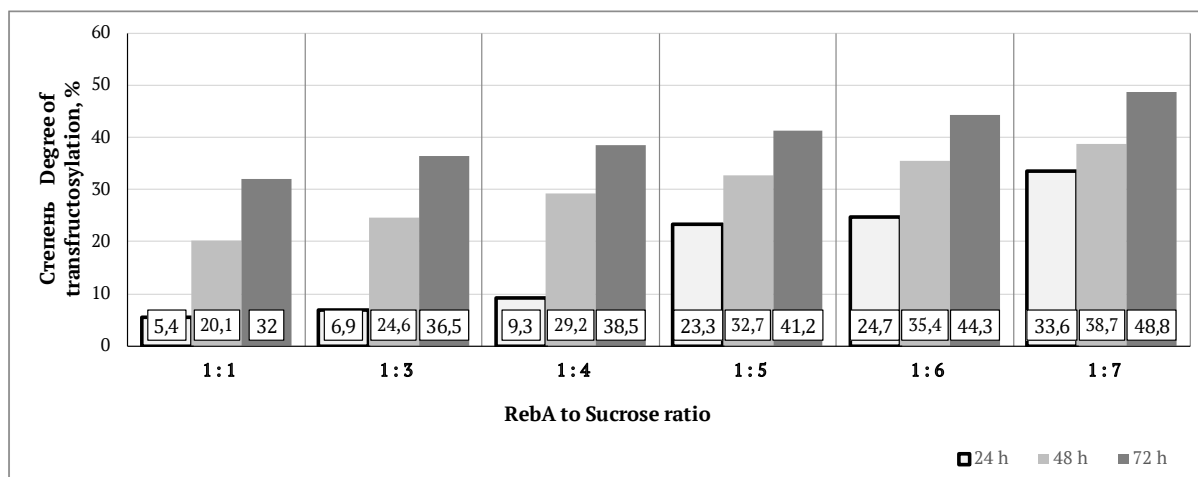


Figure 5. The effect of the ratio of sucrose and RebA, as well as reaction time on the degree of transfructosylation

The effect of concentration in the reaction mixture. The efficiency of transglycosylation would increase proportionately with increase concentration of the substrates, i.e reaction was more efficient in the concentrated solutions and higher combined concentration of RebA and sucrose resulted in higher yield of fructosylated RebA (Figure 6).

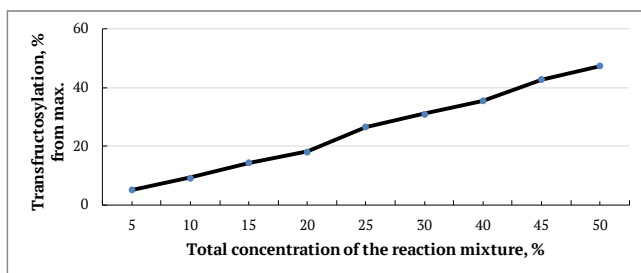


Figure 6. The effect of the concentration of the reaction mixture on the degree of transfructosylation (ratio of sucrose to RebA = 10:1; 48hours; 40°C).

The effect of pH, temperature and amount of enzyme. In order to determine the effect of pH on transfructosylation, the FFase was incubated with a solution of 1% RebA and 10% sucrose at 40°C for 15 hours at various pH values. It was revealed that the transfructosylation reaction proceeds most effectively in the pH range 6.5-8.0 (Figure 7).

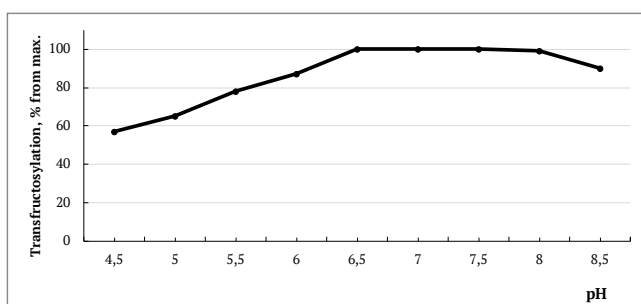


Figure 7. The effect of pH on transfructosylation of RebA with β -fructofuranosidase from Arthrobacter K-1

To determine the most suitable temperature, the enzyme was incubated at different temperatures with a solution of 1% RebA and 10% sucrose at pH 6.7 for 15 hours with constant stirring. The reaction has a distinct temperature optimum at 40°C. Deviation from this leads to the sharp decline in the efficiency of the reaction (Figure 8).

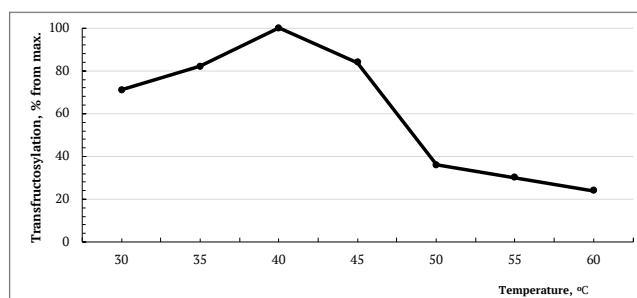


Figure 8. The effect of temperature on transfructosylation of RebA with β -fructofuranosidase from Arthrobacter K-1.

It was also revealed that the reaction is accelerated with an increase in the amount of enzyme. The optimal amounts were 50-100 units per 1 g of sucrose (Figure 9).

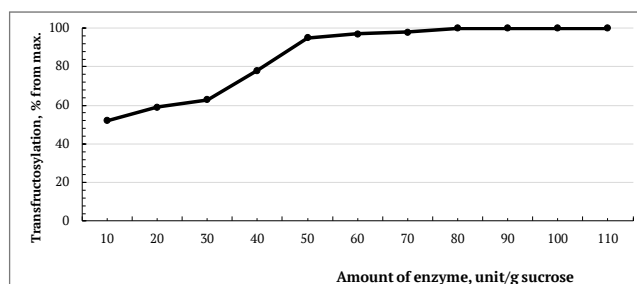


Figure 9. The effect of amount of enzyme β -fructofuranosidase on transfructosylation of RebA

Isolation and purification of fructosylated RebA. Forty nine grams (49 g) of RebA and 340 g

of sucrose was dissolved in 1L of deionized water, β -fructofuranosidase was added in the amount of 80 units per gram of sucrose and the reaction was carried out at 40°C for 48 hours with constant stirring.

The reaction was stopped by boiling, then the reaction mixture was cooled, an equal volume of absolute ethanol was added and the precipitate was filtered off. The filtrate was decolorized with activated carbon (1%) at 50-60°C for 20 minutes. The ethanol was evaporated and the residue was purified on two columns filled with Diaion HP-20 macroporous resin. The columns were successively washed with 10 volumes of water and 10% ethanol and the adsorbed glycosides were eluted with 5 volumes of 70% methanol. The eluate from the first

column was a mixture of the large part of unmodified RebA and fructosyl-RebA, while the second column contained more than 80% of fructosylated RebA (Figure 10a, b).

Further purification of fructosyl-RebA was carried out by crystallization and recrystallization from the minimal amount of absolute methanol, in which it is practically insoluble. The purity of the obtained white fructosyl-RebA crystals reaches up to 95% (Figure 11).

The fructosyl-RebA identification was performed by mass spectrometry (MS) analysis using an Agilent 6110 Series Quadrupole LC / MS with column C₁₈ silica gel.

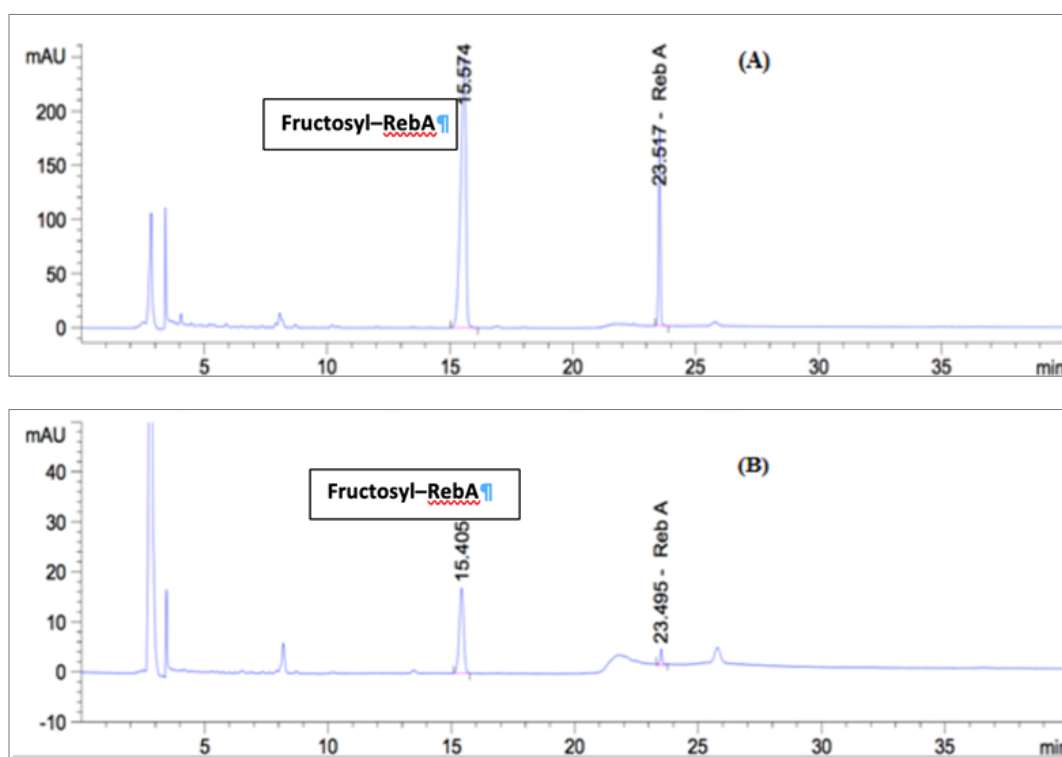


Figure 10. HPLC charts of eluates from the first (A) and the second columns (B)

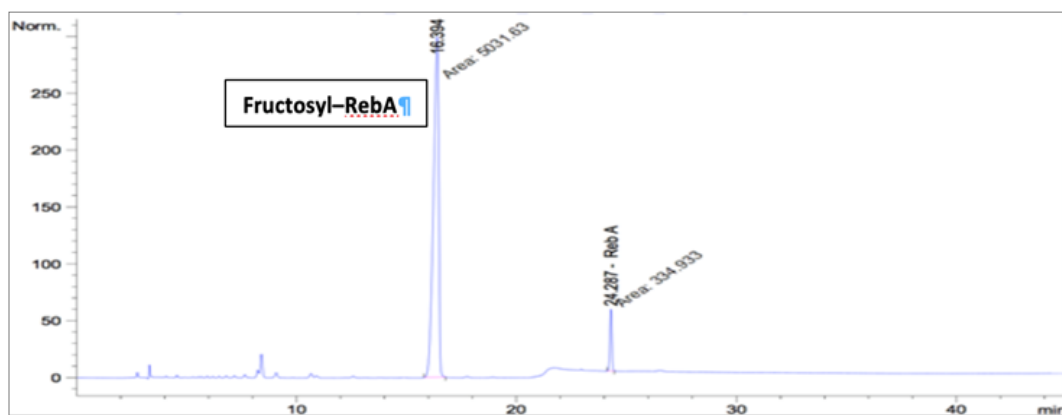


Figure 11. HPLC chart of fructosyl-RebA after recrystallization from absolute methanol

Fructosyl-RebA, $C_{44}H_{70}O_{25}$, is β -2,6-fructosylated at 19-O-glucosyl group and identified as β -D-fructofuranosyl-2,6- β -D-glucopyranosyl ester steviol-13-O- β -D-glucopyranosyl-1,2- β -D-glucopyranosyl-1,3- β -D-glucopyranoside with molecular weight of 1128 (Figure 12).

According to the results of sensory analysis, it was shown that transfructosylation leads to an improvement in the taste profile, aftertaste, bitterness, and palatability. The resulting flavor profile is comparable to the flavor characteristics of aspartame. There was a decrease in bitterness and an improvement in the taste profile relative to RebA. The taste characteristics of fructosylated RebA are quite comparable with those of aspartame (Table 3). However, in low pH drinks, the fructofuranose bond is not stable enough and can hydrolyse under conditions over time. Fructosyl-RebA can be excellent tasting and soluble sweetener in the production of low-calorie table top sweeteners (Chaturvedula et al., 2011, pp. 16-26; Fukunaga et al., 1989, pp. 1603-1607).

Thus, as a result of comparative studies, the possibility of efficient transfructosylation of RebA using β -fructosyltransferase in the presence of an excess amount of sucrose was shown. The product has excellent taste characteristics and good solubility and can be used in various foods and beverages as a low-calorie sweetener.

Table 3

Organoleptic evaluation of fructosylated derivatives (Ishikawa et al., 1990, pp. 3137-3143)

Component	Bitterness	Aftertaste	Overall taste quality
Fructosyl-rebA	4.9	4.5	2.7
Fructosyl-stevioside	4.6	4.2	2.9
Fructosyl-rubusoside	2.6	2.7	1.5
Stevioside	3.3	3.5	1.5
RebA	3.7	3.5	1.9
Aspartam	4.7	4.3	3.0

Note: The evaluation was carried out in sample solutions with concentrations corresponding to the sweetness of a 5% sucrose solution. 5, Best; 4, Significantly better; 3, better; 2, slightly better; 1, worse.

References

- Abelyan, V. H., & Abelyan, L. A. (2012) *The Art of Stevia*. PureCircle.
- Akimaru, K., Yagi, T., Yamamoto, S. (1991). Purification and properties of *Bacillus coagulans* cyclomaltodextrin glucanotransferase. *Journal of Fermentation and Bioengineering*, 71, 322–328.
- Chaturvedula, V. S. P., & Prakash, I. (2011c). *Journal of Carbohydrate Chemistry*, 30, 16-26.
- Chaturvedula, V. S. P., & Prakash, I. (2011b). Structures of the Novel Diterpene Glycosides from *Stevia rebaudiana*. *Carbohydrate Research*, 346, 1057-1060. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2011.03.025>

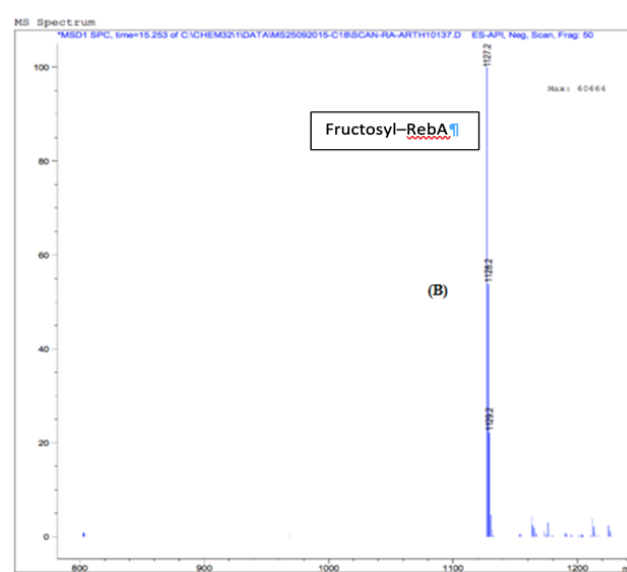
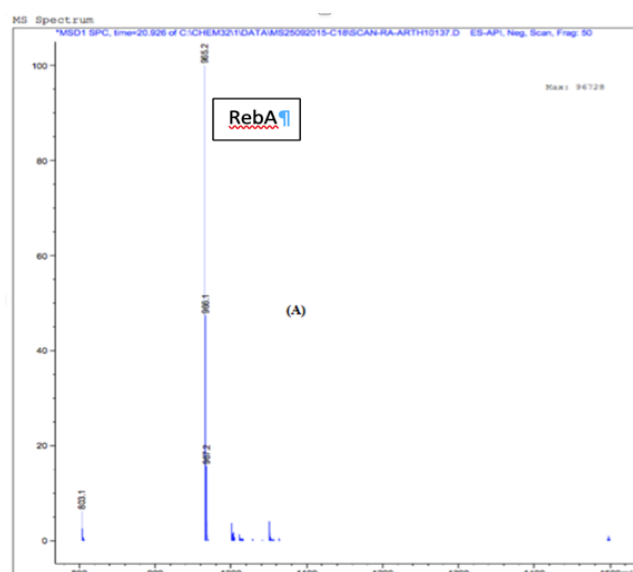


Figure 12. LC/MC analysis of RebA (A) and fructosyl-RebA (B)

- Darise, M., Mizutani, K., Kasai, R., Tanaka, O., Kitahata, S., Okada, S., Ogawa, S., Murakami, F., & Fhen, F.H. (1984). Enzymic transglucosylation of rubusoside and the structure-sweetness relationship of steviol-bisglycosides. *Agricultural and biological chemistry*, 48, 2483-2488.
- DuBois, G. E., & Sephenson, R. A. (1985). Diterpenoid sweeteners. Synthesis and sensory evaluation of stevioside analogues with improved organoleptic properties. *Journal of Medicinal Chemistry*, 28, 93-98.
- DuBois, G. E. (2011). Validity of early indirect models of taste active sites and advances in new taste technologies enabled by improved models. *Flavour and Fragrance Journal*, 26(4), 239-253.
- Fujita, K., Hara, H., Hashimoto, H., Kitahata, S. (1990). Transfructosylation catalyzed by β -fructofuranosidase I from *Arthrobacter* sp. K-1. *Agricultural and biological chemistry*, 54(10), 2655-2661.
- Fukunaga, Y., Miyata, T., Nakayasu, N., Mizutani, N., Tanaka, O. R. (1989). Enzymic transglucosylation products of stevioside: separation and sweetness evaluation. *Agricultural and biological chemistry*, 53, 1603-1607.
- Geuns, J. M. C. (2003). Molecules of interest – stevioside. *Phytochemistry*, 64, 913-921.
- Ishikawa, H., Kitahata, S., Ohtani, K., Ikuhara, C., Tanaka, O. (1990). Production of stevioside and rubusoside derivatives by transglycosylation of β -fructosidase. *Agricultural and biological chemistry*, 54, 3137-3143.
- Ishikawa, H., Kitahata, S., Ohtani, K., Tanaka, O. (1991). Transfructosylation of rebaudioside A (a sweet glycoside of stevia leaves) with *Microbacterium* β -fructofuranosidase. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 39, 2043-2045.
- Kennelly, E. J. (2002). Sweet and non-sweet constituents of *Stevia rebaudiana*. In A. D. Kinghorn (Ed.), *Stevia: the genus stevia* (pp. 68-85). Taylor and Francis.
- Kinghorn, A. D., & Soejarto, D. D. (1985). Current status of stevioside as a sweetening agent for human use. In H. Wagner, H. Hikino, N. R. Farnsworth (Eds), *Economic and medicinal plant research*, 1, 1-52. Academic Press.
- Kitahata, S., Ishikawa, H., Miyata, T., & Tanaka, O. (1989a). Production of rubusoside derivatives by transgalactosylation of various β -galactosidases. *Agricultural and biological chemistry*, 53(11), 2923-2928.
- Lobov, S. V., Kasai, R., Ohtani, K., Tanaka, O., & Yamasaki, K. (1991). Enzymic production of sweet stevioside derivatives: transglucosylation by glucosidases. *Agricultural and biological chemistry*, 55(12), 2959-2965.
- Suzuki H., Achnine L., Xu R., Matsuda S. P., & Dixon R. A. (2002). Kinetic model for synthesis of fructosyl-stevioside using suspended β -fructofuranosidase *Plant Journal*, 32, 1033-1048.
- Toskulkao, C., & Sutheerawattananon, M. (1994). Effects of stevioside, a natural sweetener, of intestinal glucose absorption in hamsters. *Nutrition Research*, 14, 1711-1720.
- Yamamoto, K., Yoshikawa, K., & Okada, S. (1994). Effective production of glycosyl-steviosides by α -1,6-transglucosylation of dextrin dextranase. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 58(9), 1657-1661.

Трансгликозилирование Ребаудиозида А β-фруктофуранозидазой

Чхан Кристина Викторовна

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»

Адрес: 125080, Москва, Волоколамское шоссе, дом 11

Научно-исследовательская лаборатория компании PureCircle Limited

Адрес: 50250, город Куалалумпур, Малазия

E-mail: ch.kristina84@gmail.com

Ребаудиозид А (RebA) подвергали β-2,6-трансгликозилированию β-фруктофуранозидазой из *Arthrobacter* sp. K-1 и сахаразы как источник звеньев фруктозы. Выход трансгликозилирования существенно зависит от концентрации акцептора, донора и фермента, а также от времени реакции. При массовом соотношении RebA к сахарозе 1:1 степень трансфруктозилирования за 24 часа составила всего 5,4%, а при соотношении 1:5 она достигает более 23%. Выявлено, что трансфруктозилирование протекает эффективнее в концентрированных растворах, чем выше общая концентрация сахарозы и RebA, тем выше выход фруктозилированного RebA. Для определения влияния pH на трансфруктозилирование β-фруктофуранозидазу инкубировали с раствором 1% RebA и 10% сахарозы при 40 °С в течение 15 часов при различных значениях pH. Также было обнаружено, что с увеличением количества фермента реакция ускоряется. Наиболее оптимальными были количества 50-100 единиц на 1 г сахарозы. Исследована реакция трансфруктозилирования стевиозида, а также показана органолептическая оценка фруктозилированных производных фруктозил-RebA, фруктозил-стевиозида и фруктозил-рубузозида. Выделение и очистку фруктозилированного RebA осуществляли осаждением и очисткой этанолом на колонках, заполненных макропористой смолой Diaion HP-20. Полученный продукт обладает улучшенными сенсорными характеристиками и может быть использован в качестве низкокалорийного подсластителя.

Keywords: transfructosylation, β-fructofuranosidase, cultivation of *Arthrobacter* sp. K-1, β-Fructofuranosidase (FFase) activity, reaction conditions for transfructosylation of RebA, isolation and purification of fructosyl-RebA, taste profile of fructosylated derivatives

References

- Abelyan, V. H., & Abelyan, L. A. (2012) *The Art of Stevia*. PureCircle.
- Akimaru, K., Yagi, T., Yamamoto, S. (1991). Purification and properties of *Bacillus coagulans* cyclomaltodextrin glucanotransferase. *Journal of Fermentation and Bioengineering*, 71, 322–328.
- Chaturvedula, V. S. P., & Prakash, I. (2011c). *Journal of Carbohydrate Chemistry*, 30, 16–26.
- Chaturvedula, V. S. P., & Prakash, I. (2011b). Structures of the Novel Diterpene Glycosides from *Stevia rebaudiana*. *Carbohydrate Research*, 346, 1057–1060. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2011.03.025>
- Darise, M., Mizutani, K., Kasai, R., Tanaka, O., Kitahata, S., Okada, S., Ogawa, S., Murakami, F., & Fhen, F.H. (1984). Enzymic transglucosylation of rubusoside and the structure-sweetness relationship of steviol-bisglycosides. *Agricultural and biological chemistry*, 48, 2483–2488.
- DuBois, G. E., & Sephenson, R. A. (1985). Diterpenoid sweeteners. Synthesis and sensory evaluation of stevioside analogues with improved organoleptic properties. *Journal of Medicinal Chemistry*, 28, 93–98.
- DuBois, G. E. (2011). Validity of early indirect models of taste active sites and advances in new taste technologies enabled by improved models. *Flavour and Fragrance Journal*, 26(4), 239–253.
- Fujita, K., Hara, H., Hashimoto, H., Kitahata, S. (1990). Transfructosylation catalyzed by β-fructofuranosidase I from *Arthrobacter* sp. K-1. *Agricultural and biological chemistry*, 54(10), 2655–2661.
- Fukunaga, Y., Miyata, T., Nakayasu, N., Mizutani, N., Tanaka, O. R. (1989). Enzymic transglucosylation products of stevioside: separation and sweetness evaluation. *Agricultural and biological chemistry*, 53, 1603–1607.
- Geuns, J. M. C. (2003). Molecules of interest – stevioside. *Phytochemistry*, 64, 913–921.
- Ishikawa, H., Kitahata, S., Ohtani, K., Ikuhara, C.,

Как цитировать

Чхан, К. В. (2019). Трансгликозилирование Ребаудиозида А β-фруктофуранозидазой. *Health, Food & Biotechnology*, 1(1), 103–112. <https://doi.org/10.36107/hfb.2019.i1.s82>

- Tanaka, O. (1990). Production of stevioside and rubusoside derivatives by transglycosylation of β -fructosidase. *Agricultural and biological chemistry*, 54, 3137-3143.
- Ishikawa, H., Kitahata, S., Ohtani, K. Tanaka, O. (1991). Transfructosylation of rebaudioside A (a sweet glycoside of stevia leaves) with *Microbacterium* β -fructofuranosidase. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 39, 2043-2045.
- Kennelly, E. J. (2002). Sweet and non-sweet constituents of *Stevia rebaudiana*. In A. D. Kinghorn (Ed.), *Stevia: the genus stevia* (pp. 68-85). Taylor and Francis.
- Kinghorn, A. D., & Soejarto, D. D. (1985). Current status of stevioside as a sweetening agent for human use. In H. Wagner, H. Hikino, N. R. Farnsworth (Eds), *Economic and medicinal plant research*, 1, 1-52. Academic Press.
- Kitahata, S., Ishikawa, H., Miyata, T., & Tanaka, O. (1989a). Production of rubusoside derivatives by transgalactosylation of various β -galactosidases. *Agricultural and biological chemistry*, 53(11), 2923-2928.
- Lobov, S. V., Kasai, R., Ohtani, K., Tanaka, O., & Yamasaki, K. (1991). Enzymic production of sweet stevioside derivatives: transglucosylation by glucosidases. *Agricultural and biological chemistry*, 55(12), 2959-2965.
- Suzuki H., Achnine L., Xu R., Matsuda S. P., & Dixon R. A. (2002). Kinetic model for synthesis of fructosyl-stevioside using suspended β -fructofuranosidase *Plant Journal*, 32, 1033-1048.
- Toskulkao, C., & Sutheerawattananon, M. (1994). Effects of stevioside, a natural sweetener, of intestinal glucose absorption in hamsters. *Nutrition Research*, 14, 1711-1720.
- Yamamoto, K., Yoshikawa, K., & Okada, S. (1994). Effective production of glycosyl-steviosides by α -1,6-transglucosylation of dextrin dextranase. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 58(9), 1657-1661.

Acrylamide: A Hidden Danger

Burhan Başaran

*Recep Tayyip Erdoğan University
Fener Mahallesi, Merkez, Rize, Turkey, 53100
E-mail: burhan.basaran@erdogan.edu.tr*

Ferid Aydın

*Ataturk University
Erzurum, Turkey, 25240
E-mail: feray@atauni.edu.tr*

Acrylamide, which is known to exist in a range of foodstuffs at different rates is a heat treatment contaminant and has been labeled by the International Agency for Research on Cancer as a probable carcinogenic substance for humans. Acrylamide is readily absorbed by the body and it spreads to the tissues. The fact that acrylamide is highly prone to react with DNA and RNA has brought forward various health problems as well. Many studies have proved the relation between acrylamide and diseases related to the nervous system, notably cancer. The most important mechanism in the formation of acrylamide in foodstuffs is the Maillard reaction. The level of acrylamide in foodstuffs shows an increase in high temperatures especially in the presence of reducing sugar and asparagine amino acid. However, no legal legislation has yet been defined on the level of acrylamide in foodstuffs.

Keywords: acrylamide; coffee; asparagine; maillard reaction, cancer

Introduction

Acrylamide (AA) is a compound in the amide group which is also known to be called acrylic acid amide, 2-propenamide, acrylamide monomer and propionic acid amide. The AA substance which is frequently used in the textile sector, dam and tunnel construction and the paper industry, is currently classified by the International Agency for Research on Cancer (IARC) as a Group “2A” probable carcinogenic substance. On the other hand, the presence of AA in foodstuffs was first demonstrated in 2002 by a group of scientists in Sweden. A great number of different foodstuffs that we consume habitually in our daily lives are known to contain the AA substance at different rates which is why it causes lifelong exposure in humans due to nutrition requirements. Therefore, AA has gained prominence in the world of science recently.

The Toxicokinetic Character of Acrylamide

Since AA is readily soluble in water, it can be rapidly absorbed completely. In their study involving human subjects, (Fennel et al., 2005) detected 34 % of AA in urine metabolites in 24 hours. Similarly, (Fuhr et al., 2006) detected 60% of AA in urinary metabolites in 72 hours.

AA is subject to spreading rapidly in tissues no matter how the exposure happens, whether orally or dermally. An experiment on laboratory animals conducted by Marlowe et al., (1986) presented that AA, after being administered orally, was efficiently absorbed by the stomach and spread to the other tissues, and pass to the placenta rapidly. Another study by Sumner (2003) showed that acrylamide in mice was found mostly in blood, skin, spleen and lungs.

AA is metabolized in two different ways: The first is that AA is conjugated by glutathione-S transferase (GST) to N-acetyl-S-(3-amino-3-oxopropyl) and S-(3-amino-oxopropyl) cysteine metabolites. The second is that AA reacts with cytochrome P450E1 (CYP2E1) and produces glycidamide metabolite which is crucial for all species. On the other hand, glycidamide is conjugated by epoxide hydrolases 2,3- dihydroxy propionamide and GST enzyme to form N-acetyl-S-(3-amino-2-hydroxy-3-oxopropyl) and N-acetyl-S-(1-carbonyl-2-hydroxyethyl) cysteine metabolites (Sumner et al., 2001).

According to a study conducted on laboratory animals by Sumner et al., (1999), it was measured that 44% of AA was removed by urine in mice and 51% was removed in rats. Studies conducted on volunteer human subjects showed that AA elimination rate from the body was lower compared to animals (Watzek et al., 2012).

Acrylamide and Health

The presence of AA in foodstuffs and its widespread use in the industry has called for the need of research related to health issues. Therefore, a great number of studies have been carried out on dietary AA intake and its relation with various diseases.

There is, however, no absolute consensus on the existence of the relationship between dietary AA intake and cancer. No meaningful correlation was detected between dietary AA intake and cancer types around the reproductive area (Mucci et al., 2005; Kotemori et al., 2018), the respiratory area (Pelucchi et al., 2006; Schouten et al., 2009), the urinary area (Larsson et al., 2009; Hirvonen et al., 2010) and the gastrointestinal area (Mucci et al., 2006; Obón-Santacana et al., 2013). However, some scientists have represented the positive correlation between AA and various types of cancer (Hogervorst et al., 2007; Hirvonen et al., 2010; Bongers et al., 2012; Liu et al. 2017). Besides, it has been expressed that AA exposure may have an effect on the peripheral, central and autonomic nervous system of human beings and trigger muscle weakness and numbness in hands, feet, legs and arms (Hagmar et al., 2001; Goffeng et al., 2011)¹.

Foods and Acrylamide

In spite of the fact that AA formation in foodstuffs still continue to bear uncertainties, some specific mechanisms have been proposed in this context. Among these mechanisms, the Maillard reaction is regarded as the basic mechanism. Other than that, some studies have shown that acrolein, aspartic acid, carnosine, B-alanine and pyruvic acid conjugates to acrylic acid and then to AA in various reactions (Guenther et al., 2007).

Lots of institutions and researchers have focused on research aimed at determining the content of acrylamide in various foodstuffs soon after it became evident that acrylamide was formed in foodstuffs in certain conditions. The AA content in foodstuffs can range from µg/kg (ppb) levels

to mg/kg (ppm) levels depending on many variables such as the type and content of the food, processing technique and storage conditions. Studies that have been conducted so far have built consensus on the fact that AA is found with a strikingly high content in fried potatoes, potato chips, bread, biscuits, cereals, infant formula and coffee (EFSA, 2015).

Legal Limitations on Acrylamide

According to EU Commission Regulations, it is allowed to establish maximum tolerances for pollutants and natural plant toxins when necessary in order to protect public health. However, no regulations have been proposed up to now on the abovementioned 12 food groups which are known to be rich in AA content. As a partial solution, it is recommended that EU member states monitor AA levels in certain foodstuffs and report to EFSA annually all the data such as sampling points, procedures, sample numbers/frequencies, and analytical approaches.

Conclusions

Today, there is a strikingly wide range of research on the content of AA in foodstuffs. However, taking into account the rich diversity of foods in the world, it can easily be said that even the current research which seem to be extremely rich is not enough. The fact that AA is present at considerably high rates in foods that we can easily access in our daily lives and are part of our dietary habits is a clear manifestation of how we are confronted with a hidden danger. It should not be forgotten that dietary exposure to AA lasts a lifetime. For that reason, how the foods are processed and how frequently they are consumed is extremely important for our human health. Periodical implementations to monitor the level of AA in various foods and to share the data with the public is of great importance in that such actions would be helpful in guiding global health policies.

Funding

This work was funded by Atatürk University Coordination Center of Scientific Research Projects [FDK-2018-6675].

References

- Bongers, M. L., Hogervorst, J. G., Schouten, L. J., Goldbohm, R. A., Schouten, H. C., & van den Brandt, P. A. (2012). Dietary acrylamide intake and the risk of lymphatic malignancies: the Netherlands Cohort Study on diet and cancer. *PloS one*, 7(6), e38016.
- Fennell, T., Sumner, S., Snyder, R., Burgess, J., Spicer, R., Bridson, W., & Friedman, M. (2005). Metabolism and hemoglobin adduct formation of acrylamide in humans. *Toxicological Sciences*, 85, 447– 459.
- Fuhr, U., Doettcher, M., Kinzig-Schippers, M., Weyer, A., Jetter, A., Lazar, A., Taubert, D., Tomalik-Scharte, D.,

¹ WHO (World Health Organization), 1985. WHO Task group. Acrylamide. Environmental Health Criteria 49. World Health Organization, Geneva, 1985.

- Paurnara, P., Jakob, V., Harlfinger, S., Klaassen, T., Berkessel, A., Angerer, J., Sorgel, F., & Schomig, E. (2006). Toxicokinetics of acrylamide in humans after ingestion of a defined dose in a test meal to improve risk assessment for acrylamide carcinogenicity. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 15(2), 266–271.
- Goffeng LO, Alvestrand M, Ulvestad B, Sorensen KA, Skaug V and Kjuus H, 2011. Self-reported symptoms and neuropsychological function among tunnel workers previously exposed to acrylamide and N-methylolacrylamide. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 37, 136–146.
- Guenther, H., Anklaam, E., Wenzl, T., & Stadler, R. H. (2007). Acrylamide in coffee: review of progress in analysis, formation and level reduction. *Food additives and contaminants*, 24(1), 60–70.
- Hagmar, L., Törnqvist, M., Nordander, C., Rosén, I., Bruze, M., Kautiainen, A., Magnusson, A. L., Malmberg, B., Aprea, P., Granat, F., & Axmon, A. (2001). Health effects of occupational exposure to acrylamide using hemoglobin adducts as biomarkers of internal dose. *Scandinavian Journal of Work Environment and Health*, 27, 219–226.
- Hirvonen, T., Kontto, J., Jestoi, M., Valsta, L., Peltonen, K., Pietinen, P., Virtanen, S. M., Sinkko, K., Kronberg-Kippilä, C., Albanes, D., & Virtamo, J. (2010). Dietary acrylamide intake and the risk of cancer among Finnish male smokers. *Cancer Causes & Control*, 21(12), 2223–2229.
- Hogervorst, J. G., Schouten, L. J., Konings, E. J., Goldbohm, R. A., & van den Brandt, P. A. (2007). A prospective study of dietary acrylamide intake and the risk of endometrial, ovarian, and breast cancer. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 16(11), 2304–2313.
- Kotemori, A., Ishihara, J., Zha, L., Liu, R., Sawada, N., Iwasaki, M., Sobue, T., Tsugane, S. & JPHC Study Group (2018). Dietary acrylamide intake and risk of breast cancer: The Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Cancer science*, 109(3), 843–853. <https://doi.org/10.1111/cas.1349>
- Larsson, S. C., Åkesson, A., & Wolk, A. (2009e). Dietary acrylamide intake and prostate cancer risk in a prospective cohort of Swedish men. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 18(6), 1939–1941.
- Liu, Z. M., Tse, L. A., Ho, S. C., Wu, S., Chen, B., Chan, D., & Wong, S. Y. S. (2017). Dietary acrylamide exposure was associated with increased cancer mortality in Chinese elderly men and women: a 11-year prospective study of Mr. and Ms. OS Hong Kong. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 143(11), 2317–2326.
- Marlowe, C., Clark, M., Mast, R., Friedman, M., & Waddell, W. (1986). The distribution of (14C) acrylamide in male and pregnant swiss-webster mice by whole body autoradiography. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 86, 457–465.
- Mucci, L. A., Sandin, S., Bälter, K., Adami, H. O., Magnusson, C., & Weiderpass, E. (2005). Acrylamide intake and breast cancer risk in Swedish women. *Jama*, 293(11), 1322–1327.
- Mucci, L. A., Adami, H. O., & Wolk, A. (2006). Prospective study of dietary acrylamide and risk of colorectal cancer among women. *International Journal of Cancer*, 118(1), 169–173.
- Obón-Santacana, M., Slimani, N., Lujan-Barroso, L., Travier, N., Hallmans, G., Freisling, H., Ferrari, P., Boutron-Ruault, M. C., Racine, A., Clavel, F., Saieva, C., Pala, V., Tumino, R., Mattiello, A., Vineis, P., Argüelles, M., Ardanaz, E., Amiano, P., Navarro, C., Sánchez, M. J., ... Duell, E. J. (2013). Dietary intake of acrylamide and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 24(10), 2645–2651. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt255>
- Pelucchi, C., Galeone, C., Levi, F., Negri, E., Franceschi, S., Talamini, R., Bosetti, C., Giacosa, A., & La Vecchia, C. (2006). Dietary acrylamide and human cancer. *International Journal of Cancer*, 118(2), 467–471.
- Schouten, L. J., Hogervorst, J. G., Konings, E. J., Goldbohm, R. A., & van den Brandt, P. A. (2009). Dietary acrylamide intake and the risk of head-neck and thyroid cancers: results from the Netherlands Cohort Study. *American journal of epidemiology*, 170(7), 873–884.
- Sumner, S., Fennell, T., Moore, T., Chanas, B., Gonzalez, F., & Ghanayem, B. (1999). Role of cytochrome P450 2E1 in the metabolism of acrylamide and acrylonitrile in mice. *Chemical Research in Toxicology*, 12, 1110–1116.
- Sumner, S. C. J., Bahman, A., Williams, C. C., Moore, T. A., Fennell, T. R. (2001). *Acrylamide, Metabolism, Distribution, and Hemoglobin Adducts in Male F344 Rats and B6C3F1 Mice Following Inhalation Exposure and Distribution and Hemoglobin Adducts Following Dermal Application to F344 Rats*. Research Triangle Park, NC, CIIT.
- Sumner, S., Williams, C., Snyder, R., Krol, W., Asgharian, B., and Fennell, T. (2003). Acrylamide: A comparison of metabolism and hemoglobin adducts in rodents following dermal, intraperitoneal, oral, or inhalation exposure. *Toxicological Sciences*, 75(2), 260–270.
- Watzek, N., Scherbl, D., Feld, J., Berger, F., Doroshenko, O., Fuhr, U., Tomalik-Scharte, D., Baum, M., Eisenbrand, G., & Richling, E. (2012). Profiling of mercapturic acids of acrolein and acrylamide in human urine after consumption of potato crisps. *Molecular Nutrition and Food Research*, 56, 1825–1837.

Акриламид: скрытая опасность

Басаран Бурхан

Университет им. Реджеп Таип Эрдогана
Адрес: 53100, Фенер Махаллеси, Меркез, Ризе турция
E-mail: burhan.basaran@erdogan.edu.tr

Айдин Ферид

Университет им. Атаатюрка
Адрес: 25240, город Эрзурум, Турция
E-mail: feray@atauni.edu.tr

Акриламид, который, как известно, присутствует в ряде пищевых продуктов в разных количествах, является загрязняющим веществом термообработки, и был маркирован Международным Агентством по исследованию рака как вероятное канцерогенное вещество для людей. Акриламид легко усваивается организмом и распространяется по тканям. Тот факт, что акриламид очень склонен реагировать с ДНК и РНК, также вызывает различные проблемы со здоровьем. Много исследований доказали взаимосвязь между акриламидом и болезнями, связанными с нервной системой, особенно раком. Самый важный механизм в формировании акриламида в продовольствии - реакция Майяра. Уровень акриламида в продовольствии увеличивается при высоких температурах особенно в присутствии редуцирующего сахара и аминокислоты аспарагина. Тем не менее, до сих пор отсутствует правовое законодательство об уровне содержания акриламида в пищевых продуктах. Однако до сих пор не было разработано ни одного законодательного акта об уровне содержания акриламида в пищевых продуктах.

Ключевые слова: акриламид, кофе, аспарагин, реакция Майяра, рак

References

- Bongers, M. L., Hogervorst, J. G., Schouten, L. J., Goldbohm, R. A., Schouten, H. C., & van den Brandt, P. A. (2012). Dietary acrylamide intake and the risk of lymphatic malignancies: the Netherlands Cohort Study on diet and cancer. *PloS one*, 7(6), e38016.
- Fennell, T., Sumner, S., Snyder, R., Burgess, J., Spicer, R., Bridson, W., & Friedman, M. (2005). Metabolism and hemoglobin adduct formation of acrylamide in humans. *Toxicological Sciences*, 85, 447–459.
- Fuhr, U., Doettcher, M., Kinzig-Schippers, M., Weyer, A., Jetter, A., Lazar, A., Taubert, D., Tomalik-Scharte, D., Paurana, P., Jakob, V., Harlfinger, S., Klaassen, T., Berkessel, A., Angerer, J., Sorgel, F., & Schomig, E. (2006). Toxicokinetics of acrylamide in humans after ingestion of a defined dose in a test meal to improve risk assessment for acrylamide carcinogenicity. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 15(2), 266–271.
- Goffeng LO, Alvestrand M, Ulvestad B, Sorensen KA, Skaug V and Kjuus H, 2011. Self-reported symptoms and neuropsychological function among tunnel workers previously exposed to acrylamide and N-methylolacrylamide. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 37, 136–146.
- Guenther, H., Anklam, E., Wenzl, T., & Stadler, R. H. (2007). Acrylamide in coffee: review of progress in analysis, formation and level reduction. *Food additives and contaminants*, 24(1), 60–70.
- Hagmar, L., Törnqvist, M., Nordander, C., Rosén, I., Bruze, M., Kautiainen, A., Magnusson, A. L., Malmberg, B., Aprea, P., Granat, F., & Axmon, A. (2001). Health effects of occupational exposure to acrylamide using hemoglobin adducts as biomarkers of internal dose. *Scandinavian Journal of Work Environment and Health*, 27, 219–226.
- Hirvonen, T., Kontto, J., Jestoi, M., Valsta, L., Peltonen, K., Pietinen, P., Virtanen, S. M., Sinkko, K., Kronberg-Kippilä, C., Albanes, D., & Virtamo, J. (2010). Dietary acrylamide intake and the risk of cancer among Finnish male smokers. *Cancer Causes & Control*, 21(12), 2223–2229.
- Hogervorst, J. G., Schouten, L. J., Konings, E. J., Goldbohm, R. A., & van den Brandt, P. A. (2007). A prospective study of dietary acrylamide intake and the risk of endometrial, ovarian, and breast cancer. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 16(11), 2304–2313.
- Kotemori, A., Ishihara, J., Zha, L., Liu, R., Sawada, N., Iwasaki, M., Sobue, T., Tsugane, S. & JPHC Study Group (2018). Dietary acrylamide intake and risk of breast cancer: The Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Cancer science*, 109(3),

- 843-853. <https://doi.org/10.1111/cas.1349>
- Larsson, S. C., Åkesson, A., & Wolk, A. (2009e). Dietary acrylamide intake and prostate cancer risk in a prospective cohort of Swedish men. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 18(6), 1939-1941.
- Liu, Z. M., Tse, L. A., Ho, S. C., Wu, S., Chen, B., Chan, D., & Wong, S. Y. S. (2017). Dietary acrylamide exposure was associated with increased cancer mortality in Chinese elderly men and women: a 11-year prospective study of Mr. and Ms. OS Hong Kong. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 143(11), 2317-2326.
- Marlowe, C., Clark, M., Mast, R., Friedman, M., & Waddell, W. (1986). The distribution of (14C) acrylamide in male and pregnant swiss-webster mice by whole body autoradiography. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 86, 457-465.
- Mucci, L. A., Sandin, S., Bälter, K., Adami, H. O., Magnusson, C., & Weiderpass, E. (2005). Acrylamide intake and breast cancer risk in Swedish women. *Jama*, 293(11), 1322-1327.
- Mucci, L. A., Adami, H. O., & Wolk, A. (2006). Prospective study of dietary acrylamide and risk of colorectal cancer among women. *International Journal of Cancer*, 118(1), 169-173.
- Obón-Santacana, M., Slimani, N., Lujan-Barroso, L., Travier, N., Hallmans, G., Freisling, H., Ferrari, P., Boutron-Ruault, M. C., Racine, A., Clavel, F., Saieva, C., Pala, V., Tumino, R., Mattiello, A., Vineis, P., Argüelles, M., Ardanaz, E., Amiano, P., Navarro, C., Sánchez, M. J., ... Duell, E. J. (2013). Dietary intake of acrylamide and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 24(10), 2645-2651. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt255>
- Pelucchi, C., Galeone, C., Levi, F., Negri, E., Franceschi, S., Talamini, R., Bosetti, C., Giacosa, A., & La Vecchia, C. (2006). Dietary acrylamide and human cancer. *International Journal of Cancer*, 118(2), 467-471.
- Schouten, L. J., Hogervorst, J. G., Konings, E. J., Goldbohm, R. A., & van den Brandt, P. A. (2009). Dietary acrylamide intake and the risk of head-neck and thyroid cancers: results from the Netherlands Cohort Study. *American journal of epidemiology*, 170(7), 873-884.
- Sumner, S., Fennell, T., Moore, T., Chanas, B., Gonzalez, F., & Ghanayem, B. (1999). Role of cytochrome P450 2E1 in the metabolism of acrylamide and acrylonitrile in mice. *Chemical Research in Toxicology*, 12, 1110-1116.
- Sumner, S. C. J., Bahman, A., Williams, C. C., Moore, T. A., Fennell, T. R. (2001). *Acrylamide, Metabolism, Distribution, and Hemoglobin Adducts in Male F344 Rats and B6C3F1 Mice Following Inhalation Exposure and Distribution and Hemoglobin Adducts Following Dermal Application to F344 Rats*. Research Triangle Park, NC, CIIT.
- Sumner, S., Williams, C., Snyder, R., Krol, W., Asgharian, B., and Fennell, T. (2003). Acrylamide: A comparison of metabolism and hemoglobin adducts in rodents following dermal, intraperitoneal, oral, or inhalation exposure. *Toxicological Sciences*, 75(2), 260-270.
- Watzek, N., Scherbl, D., Feld, J., Berger, F., Doroshenko, O., Fuhr, U., Tomalik-Scharte, D., Baum, M., Eisenbrand, G., & Richling, E. (2012). Profiling of mercapturic acids of acrolein and acrylamide in human urine after consumption of potato crisps. *Molecular Nutrition and Food Research*, 56, 1825-1837.