

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«АДЫГЕЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
(ФГБОУ ВО АГУ)

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ЧЕЧЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ им. А.А.
КАДЫРОВА» (ФГБОУ ВО ЧГУ)

На правах рукописи

АЛИМХАНОВА АМИНАТ ХАМЗАТОВНА

**ВЛИЯНИЕ САХАРОЗО-ЛАКТОЗНОГО ДИСБАЛАНСА В
ПИТАНИИ НА ПИЩЕВАРИТЕЛЬНУЮ СИСТЕМУ И
АДАПТАЦИОННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ У ДЕВОЧЕК-
ПОДРОСТКОВ**

1.5.5 – Физиология человека и животных

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Научный руководитель:
Цикуниб Аминет Джахфаровна,
доктор биологических наук, профессор

Майкоп – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК ОБОЗНАЧЕНИЙ И УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. НУТРИЦИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ФИЗИОЛОГО-БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ОБМЕНА САХАРОЗЫ И ЛАКТОЗЫ (обзор литературы).....	17
1.1. Биологическая роль и физиологические нормы потребления сахарозы и лактозы.....	18
1.2. Современные представления о переваривании и усвоении сахарозы...	25
1.3. Физиолого-биохимические механизмы метаболизма лактозы у лиц с лактазной персистенцией и мальдегистеров лактозы.....	27
1.4. Метаболические нарушения, функциональные отклонения и социально-значимые заболевания, связанные с нарушением потребления дисахаридов.....	36
1.5. Возможности и перспективы применения моделирования желудочно-кишечного пищеварения <i>in vitro</i> при изучении перевариваемости макронутриентов и кинетики активности ферментов.....	49
ГЛАВА 2. ОРГАНИЗАЦИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	52
2.1 Общая характеристика исследования.....	52
2.2 Методы исследования.....	54
ГЛАВА 3. НУТРИЦИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ САХАРОЗО-ЛАКТОЗНОГО ДИСБАЛАНСА В ПИТАНИИ ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ.....	67
3.1. Особенности структуры и качества питания девочек-подростков, способствующие развитию сахарозо-лактозного дисбаланса.....	67
3.2. Нарушение режима питания, как фактор риска развития сахарозо-лактозного дисбаланса в питании у девочек-подростков	75
3.3. Влияние сахарозо-лактозного дисбаланса в питании, температуры и условий приема пищи на вкусовую чувствительность к сладкому и	

вкусовые предпочтения девочек-подростков.....	78
ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ САХАРОЗО-ЛАКТОЗНОГО ДИСБАЛАНСА В ПИТАНИИ НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА ДЕВОЧЕК- ПОДРОСТКОВ.....	83
4.1. Характеристика циркадианной регулярности биоритма кишечника у девочек-подростков при сахарозо-лактозном дисбалансе в питании.....	83
4.2. Влияние сахарозо-лактозного дисбаланса в питании на распространенность симптомов недостаточности кальция у девочек- подростков.....	88
4.3. Распространенность кариеса и биохимические параметры слюны у девочек-подростков с разным уровнем сахарозо-лактозного дисбаланса в питании.....	94
4.4. Влияние сахарозо-лактозного дисбаланса в питании на ИМТ и адаптационный потенциал системы кровообращения девочек- подростков.....	98
4.5. Особенности влияния различных концентраций дисахаридов на активность лактазы в бинарных средах (лактоза-сахароза) в условиях моделирования кишечной фазы пищеварения <i>in vitro</i>	103
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	107
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	125
ВЫВОДЫ.....	126
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	128
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	129
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	130
ПРИЛОЖЕНИЕ	149

СПИСОК ОБОЗНАЧЕНИЙ И УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

Адс - систолическое артериальное давление	ПВ – пищевые волокна
АДд – диастолическое артериальное давление	РВ - рекомендуемая величина
АП- адаптационный потенциал	РНПСa _{мол} – риск недостаточного потребления молочного кальция
ВВ - высокий РНПСa _{мол} СЛД(в)	СГЛ – степень гидролиза лактозы
ВС - вязкость слюны	СЛД - сахарозо-лактозный дисбаланс
ИФС - индекс физического состояния	СС - скорость саливации
ИКЖ - имитационная кишечная жидкость	УУ - умеренный РНПСa _{мол} СЛД(у)
ИМТ - индекс массы тела	УВ - умеренный РНПСa _{мол} СЛД(в)
ИСЛ- индекс сазароза/лактоза	ФН - физиологическая норма
КПУз - количество кариозных (К), пломбированных (П), удалённых (У) зубов	ЧСС - частота сердечных сокращений
МПС – минерализующий потенциал слюны	
НН - низкий РНПСa _{мол} СЛД(н)	
НУ - низкий РНПСa _{мол} СЛД(у)	
ПНС - поверхностное натяжение слюны	

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Питание является одним из постоянно действующих факторов среды обитания и важнейшим элементом адаптации организма к внешним условиям. Нарушения питания становятся одной из причин не только ухудшения здоровья, но и снижения работоспособности, интеллекта, и чем моложе организм, тем значительнее эти нарушения (Тутельян В.А. и др., 2014; ВОЗ, 2015). Фундаментальной основой формирования здорового питания населения является адекватность структуры потребления пищевых продуктов физиологическим потребностям организма в пищевых веществах и энергии, а также профилактика заболеваний, обусловленных несбалансированным питанием (Мартинчик А.Н. и др., 2017; Shkemi B., 2023). Существенные нарушения структуры и качества питания различных групп населения, в особенности молодежи, приводят к дисбалансу эссенциальных нутриентов, эффект которого неоднозначен и недостаточно изучен (Доценко В. А., 2013; Ямилова О.Ю. и др., 2020; Van Blarigan, E.L. 2015). В решении данной проблемы особый интерес представляет изучение важнейших дисахаридов пищи, таких как лактоза и сахароза. Многочисленными исследованиями установлено, что из всех нутриентов потребление сахарозы претерпело существенное повышение, причем за кратчайший в эволюционном плане отрезок времени (Цикуниб А.Д. и др., 2016; Павловская Е. В., 2017; Azais-Braesco V.A. et al., 2017; Bailey R.L. et al., 2018). В то же время, потребление молока и молочных продуктов, являющихся единственными источниками лактозы, наоборот, существенно снижается (Волкова Л.Ю. и др., 2023; Romero-Velarde E. et al., 2019; Radilla Vázquez C.C. et al., 2019).

Современные данные позволяют связывать физиолого-биохимические механизмы воздействия избыточного потребления сахарозы с ее высоким гликемическим эффектом, меняющем гормональный профиль организма (Шарафетдинов, Х.Х. и др., 2022), нарушением кальциевого гомеостаза,

сопряженным, прямо или косвенно, с изменениями метаболических процессов практически во всех системах организма (Aresco V. et al., 2015), влиянием на регулярность биоритма кишечника (Шемеровский К.А., 2010) и активность пищеварительных ферментов, нарушая эффективность переваривания и усвоения основных пищевых веществ (Цикуниб А.Д. и др., 2016). В то же время, данные о биохимических механизмах и физиологических эффектах действия лактозы на организм носят фрагментарный и дискуссионный характер (Matte J.J. et al., 2014; Van Blarigan E.L. et al., 2015; Kai Kang et al., 2019; Shkembі В. et al., 2023). Однако, несмотря на то, что исследователи традиционно изучают биологическую роль дисахаридов в отдельности, отдавая приоритет в исследованиях сахарозе, анализ разрозненных данных показывает, что механизм и эффекты их действия на организм различаются, что делает актуальным изучение особенностей и механизма влияния дисбаланса сахарозы и лактозы в питании на важнейшие физиологические и биохимические процессы, происходящие в организме, особенно девочек-подростков, относящихся к группе риска по влиянию нарушений питания на организм.

Степень научной разработанности темы. Современным трендом в области физиологии и биохимии питания становится не только выявление нарушений структуры и качества питания, но и изучение влияния характера питания на функционирование организма и выявление специфического воздействия отдельных нутриентов на состояние здоровья различных групп населения, в том числе детей и подростков (Мартинчик А.Н. и др., 2017; Тутельян В.А., 2010; Батурип А.К. и др., 2022).

Наиболее значимой с позиций здорового питания проблемой является избыточное потребление сахарозы, оказывающее негативное влияние на метаболические процессы в организме: в частности, гипергликемическое и гиперлипидемическое действие (Шарафетдинов, Х.Х. и др., 2022; Rozendaal YJ. et al., 2018); влияет на ИМТ (Козлов А.И. и др., 2019; Radilla Vázquez С.С. et al., 2019); ухудшает обеспеченность организма кальцием за счет его выведения из

костной ткани (Батурин А.К и др., 2022; Areco V. et al., 2015; Moynihan P.J., 2016; Paglia L., 2018). Избыточное потребление сахарозы оказывает существенное влияние на физиологию и биохимию микробиома кишечника, создавая среду благоприятную для патогенных микроорганизмов, легко адаптирующихся к сахарозе (Turnbaugh P.J., 2009). В ряде работ показано, что сахароза в полости рта метаболизируется с образованием липких-полисахаридов на основе декстрана, являющихся важными компонентами кариесогенных биопленок на поверхности зубов; она также легко ферментируется до лактата, снижая pH слюны (Gupta P. et al., 2015; Paglia L., 2018; Zhang H. et al., 2022). Исследованиями, проведенными на базе лаборатории нутрициологии, экологии и биотехнологии НИИ комплексных проблем АГУ под руководством Цикуниб А.Д. с 2012 по 2016 гг. показано, что сахароза оказывает разнонаправленное эффекторное влияние на активность основных ферментов ЖКТ: ингибирует амилазу и реннин; активирует липазу, повышая интенсивность переваривания и усвоения жира; приводит к индукции активности и количества сахарозо-изомальтазного комплекса кишечника (СИК), повышая гипергликемический эффект сахарозы.

Изучение лактозы происходит в основном в контексте проблемы лактазной недостаточности у мальдегистеров (Бельмер С.В. и др., . 2005; Canani R.V. et al., 2016), а у лиц с лактазной персистенцией, преимущественно рассматривается биологическая роль молока и молочных продуктов (Kai Kang et al., 2019; Shkembі B. et al., 2023). Однако, имеются данные, показывающие, что лактоза способствует увеличению общего фракционного всасывания кальция в кишечнике и рекальцификации костей (Areco V., 2015; Larpe, J.M. et al., 2017); а также способствует увеличению количества лактобактерий в кишечнике, сглаживает состояние десинхроноза в ритмостазе и проявляет ритмомодулирующий эффект (Gerbault P. et al., 2011; Dennis A. S. et al., 2021).

Проблема исследования заключается в том, что влияние сахарозы и лактозы на физиолого-биохимические процессы в организме изучено

недостаточно, исследования носят фрагментарный характер, дисахариды рассматриваются в отдельности, не учитывая возможность их взаимодействия, особенно в условиях дисбаланса в питании.

Цель исследования: выявить особенности влияния сахарозо-лактозного дисбаланса в питании на пищеварительную систему и адаптационный потенциал у девочек-подростков.

Задачи исследования:

1. Установить причины и нутрициологические факторы, способствующие развитию сахарозо-лактозного дисбаланса в питании у девочек-подростков.

2. Выявить особенности влияния на вкусовую сенсорную систему сахарозо-лактозного дисбаланса в питании у девочек-подростков в зависимости от температуры пищи и условий ее приема (натошак/не натошак).

3. Показать физиолого-биохимические механизмы влияния сахарозо-лактозного дисбаланса в питании на метаболические процессы и функциональные системы организма девочек-подростков в условиях применения неинвазивных методов донозологической диагностики кишечной брадиаритмии, ожирения, нарушения кальциевого гомеостаза, адаптационного потенциала системы кровообращения.

4. Установить взаимосвязи между сахарозо-лактозным дисбалансом в питании, биохимическими параметрами смешанной слюны и риском развития кариеса у девочек-подростков.

5. Исследовать влияние различных концентраций сахарозы и лактозы на активность лактазы в бинарных модельных средах (лактоза-сахароза) в условиях моделирования тонкокишечной фазы пищеварения *in vitro*.

Научная новизна работы. С использованием системного и комплексного подходов в работе впервые:

- показано, что низкий уровень потребления лактозы на фоне высокого уровня потребления сахарозы приводит к развитию выраженного сахарозо-

лактозного дисбаланса (СЛД) в питании у большинства девочек-подростков, независимо от их этнической принадлежности;

- установлено, что высокий СЛД в питании снижает вкусовую чувствительность к сладкому, меняет у девочек вкусовые предпочтения из-за существенной разницы в относительной сладости сахарозы и лактозы, запускает процесс формирования не только «сладкого», но и «низкомолочного» типа питания;

- получены научные данные об особенностях разнонаправленного влияния дисахаридов на циркадианную регулярность биоритма кишечника, весо-ростовые показатели и адаптационный потенциал системы кровообращения;

- раскрыты закономерности и механизмы риска развития брадиэнтерий, ожирения, нарушений кальциевого гомеостаза и снижения адаптационного потенциала системы кровообращения у девочек-подростков в условиях высокого СЛД в питании;

- определены новые научные факты как о кариесогенном действии сахарозы, так и кариостатическом потенциале лактозы, раскрывающие механизм негативной динамики важнейших биохимических параметров слюны у девочек-подростков с высоким СЛД в питании, высокой распространенности и интенсивности кариеса;

- установлено, что чем меньше концентрация лактозы и больше концентрация сахарозы в бинарных (лактоза-сахароза) модельных средах, тем интенсивнее снижается активность лактазы, однако, при увеличении концентрации лактозы в пробах с одинаковой концентрацией сахарозы активность лактазы повышается; избыточное потребление сахарозы приводит к снижению интенсивности гидролиза лактозы и формированию «низкомолочного» рациона у девочек-подростков с высоким СЛД в питании.

Теоретическая значимость работы. Полученные новые знания о закономерностях изменения функционального состояния организма девочек-

подростков в зависимости от соотношения в рационе сахарозы и лактозы дополняют и углубляют фундаментальные представления о сбалансированном питании, как одном из постоянно действующих факторов среды обитания и важнейших элементов адаптации организма к внешним условиям, а также углубляют современные представления о механизмах влияния дисбаланса отдельных нутриентов в питании на дезорганизацию метаболических процессов в организме, нарушение физиологических функций и риск развития алиментарно-зависимых заболеваний.

Полученные в процессе исследования новые научные данные о разнонаправленном влиянии дисахаридов пищи на важнейшие метаболические процессы и физиологические функции организма расширяют фундаментальные основы и нутрициологические аспекты медико-биологических технологий здоровьесбережения.

Практическая значимость работы. Результаты комплексного исследования существенно расширяют информационно-методологическую базу оценки функционального и донозологического состояния организма девочек-подростков, относящихся к группе населения, испытывающей потребность в конкретных пищевых веществах когда идут интенсивные процессы роста, дифференцировки и формообразования органов и систем организма. Результаты, полученные на основе комплекса неинвазивных методов донозологической диагностики, могут быть использованы при выявлении группы риска распространенности среди девочек-подростков нарушений кальциевого гомеостаза, кишечной брадиаритмии, ожирения, кариеса, а также в проведении упреждающих профилактических мероприятий.

Предложенный методологический подход моделирования тонкокишечной фазы пищеварения на основе метода консенсуса InfoGest, имитирующего как условия близкие к физиологическим, так и условия дисбаланса нутриентов, ферментируемых на этапе кишечной фазы

пищеварения, может найти практическое применение для изучения факторов, влияющих на активность пищеварительных ферментов.

Полученные в ходе выполнения исследований результаты внедрены в практику работы лаборатории нутрициологии, экологии и биотехнологии НИИ комплексных проблем ФГБОУ ВО «АГУ» (Акт о внедрении от 15.02. 2023 г), а также в практическую деятельность ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в РА» в рамках реализации федерального проекта «Формирование системы мотивации граждан к здоровому образу жизни, включая здоровое питание и отказ от вредных привычек», включенного в национальный проект «Демография» (Акт о внедрении от 26.01. 2023 г).

Материалы, полученные в результате проведенных исследований используются в учебном процессе в ФГБОУ ВО «ЧГУ» при преподавании дисциплин «Физиология пищеварения и обмена веществ» (06.03.01. Биология, профиль «Физиология»), «Основы рационального питания» (06.04.01 Биология), а также в ФГБОУ ВО АГУ при преподавании дисциплины «Биохимические основы нутрициологии» (06.04.01. Биология, направленность Биохимия и молекулярная биология).

Теоретико-методологическая основа исследования. Теоретическую основу диссертации составили научные идеи, постулаты и фундаментальные положения физиологии, биохимии и нутрициологии о том, что:

- содержание отдельных нутриентов в пище должно соответствовать физиологическим потребностям отдельного человека в энергии и отдельных пищевых веществах в данный период времени (Уголев А.М., 1991; Тутельян В.А., 2009, 2010);

- несбалансированное питание может приводить к дезорганизации метаболических процессов в организме и нарушению функций важнейших физиологических систем организма (Уголев А.М., 1991; Батулин А.К., 2022);

- питание должно обеспечивать рост, нормальное развитие и жизнедеятельность человека, способствовать укреплению его здоровья и профилактике заболеваний (ВОЗ, 2001; Тутельян В.А., 2009);

- вкусовая чувствительность является индикатором адекватности физиологических реакций организма на изменения внешней среды, а вкусовые предпочтения – основной детерминантой формирования рациона питания и пищевого поведения человека (Цикуниб А.Д., 2011; Sobek G. et al., 2022);

- нарушение кальциевого гомеостаза, особенно в детском и подростковом возрасте, проявляется изменениями практически всех систем организма, которые трудно восстановить в более поздние периоды жизни (Елизарова В.М. и др., 2002; Мальцев С.В. и др., 2008; Волкова Л.Ю., 2011);

- циркадианный ритм эвакуаторной функции кишечника является одним из фундаментальных биоритмов, регулярность которого является закономерным признаком оптимального функционирования всего организма (Комаров Ф.И. и Рапопорт С.И., 2000; Шемеровский К.А., 2010);

- моделирование желудочно-кишечного пищеварения в условиях *in vitro* выступает альтернативой исследованиям физиологии пищеварения на человеке и животных (Brodkorb A., et al., 2019; Dupont D., et al., 2019).

Методологическую основу исследования составил комплексный подход к изучению влияния сахарозо-лактозного дисбаланса в питании на пищеварительную систему и адаптационный потенциал у девочек-подростков с использованием нутрициологических, антропометрических, биохимических, физико-химических методов исследования.

Положения, выносимые на защиту:

1. Нарушения режима, структуры и качества питания на фоне высокого содержания сахарозы и низкого лактозы приводят у большинства девочек-подростков, независимо от этнической принадлежности, к сахарозо-лактозному дисбалансу (СЛД) в питании. Высокий СЛД в питании снижает у девочек-подростков вкусовую чувствительность к сладкому, изменяет вкусовые

предпочтения из-за существенной разницы в относительной сладости сахарозы и лактозы, способствуя формированию «сладкого» и «низкомолочного» типа питания.

2. Зависимость вкусовой чувствительности к сладкому от температуры имеет вид колоколообразной кривой, вызванной неоптимальным эффектом влияния низких и высоких температур; при этом натощак у подростков существенно повышается чувствительность к сладкому, а после приема пищи снижается на фоне повышения концентрации глюкозы в крови.

3. При высоком СЛД в питании разнонаправленное влияние дисахаридов на физиолого-биохимические процессы в организме девочек-подростков, нарушает кальциевый гомеостаз и повышает распространённость среди подростков физиологических проявлений недостаточности кальция; нарушает циркадианную регулярность кишечного ритма, выступает риском развития брадиэнтерий; снижает адаптационный потенциал системы кровообращения, дезоптимизирует весо-ростовые показатели подростков и выступает риском развития ожирения.

4. Высокий СЛД приводит к негативной динамике ряда важнейших биохимических параметров слюны и усугубляет распространённость и интенсивность поражения зубов кариесом.

5. Чем больше концентрация сахарозы и меньше концентрация лактозы в бинарных (лактоза-сахароза) модельных средах, имитирующих тонкокишечную фазу пищеварения, тем интенсивнее снижается активность лактазы. Избыточное потребление сахарозы приводит к снижению интенсивности гидролиза лактозы и способствует формированию «низкомолочного» рациона у девочек-подростков с высоким СЛД в питании.

Организация и методы исследования. Диссертационная работа выполнена на базе лаборатории нутрициологии, экологии и биотехнологии Научно-исследовательского института комплексных проблем ФГБОУ ВО «АГУ» и кафедры физиологии и анатомии человека и животных ФГБОУ ВО

«ЧГУ». В исследованиях приняли участие девочки - подростки, проживающие в городских условиях. Приоритетность исследований данной возрастной категории обусловлена тем, что девочки-подростки, по определению экспертов являются группой риска по влиянию нарушений питания на организм. Все процедуры, выполненные в исследованиях с участием девочек - подростков, соответствуют этическим стандартам национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 года и ее последующим изменениям.

На основе исследований структуры, качества и режима питания, пищевых предпочтений, оценки фактических рационов по энергетической ценности и содержанию определённых нутриентов и сообразно цели исследования были выделены две группы девочек - подростков, антитетичные по уровню сахарозо-лактозного дисбаланса (СЛД). У участниц проведены антропометрические исследования, рассчитаны ИМТ и АП, оценен уровень ФА, определена вкусовая чувствительность к сахарозе, проведена экспресс-диагностика нарушений циркадианной регулярности кишечного ритма, оценены основные параметры качества жизни, сопряженные с питанием, рассчитаны индексы КПУз и оценена распространенность кариеса. Для изучения физиолого-биохимических механизмов влияния СЛД на усвоение кальция девочки-подростки были поделены на пять групп, различающиеся по уровню вероятностного риска недостаточного потребления кальция молочного происхождения и аналогичному уровню СЛД. В группах оценивали распространенность симптомов недостаточности кальция и уровень кальциурии. Биохимические исследования слюны проводили в подгруппах антитетичных как по уровню СЛД, так и наличию/ отсутствию кариеса. На основе моделирования кишечного пищеварения в условиях *in vitro* проведено исследование по выявлению влияния сахарозы на активность лактазы в бинарных модельных системах (сахароза-лактоза).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 1.5.5. «Физиология человека и животных» по следующим областям исследований: закономерности и механизмы поддержания постоянства внутренней среды организма (п.1); закономерности функционирования основных систем организма (нервной, внутренней секреции, иммунной, *сенсорной*, двигательной, крови, *кровообращения*, лимфообращения, дыхания, выделения, *пищеварения*, репродуктивной и др.) при различных состояниях организма (п. 4); закономерности и механизмы биоритмологической организации функций (п.11); физиологические основы здоровья, здорового образа жизни и долгожительства (п.14).

Степень достоверности результатов. В работе применен методологический дизайн исследования, позволяющий в полной мере реализовать задачи, поставленные в работе; использованы апробированные методы изучения фактического питания, густометрии, ауторитмотрии, а также комплекс аналитических методов (титриметрические, колориметрические, спектрофотометрические, микроскопические) и современные методы обработки исходной информации, включая методы вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента, непараметрического U-критерий Манна-Уитни, корреляционного анализа по Спирмену, расчёт ОШ с 95% ДИ; проведением статистического анализа данных с использованием прикладных компьютерных программ «Statistica 10», «Microsoft Excel 2010», «МЕДстатистика». При обработке рационов питания использован ПК «Индивидуальная диета 3.0».

Апробация материалов исследования. Материалы диссертации доложены и обсуждены на I Международной научно-практической конференция «Медико-биологические и нутрициологические аспекты здоровьесберегающих технологий» (Кемерово, 2020); Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 95-летию Института

физиологии им. И.П. Павлова РАН «Интегративная физиология» (Санкт-Петербург 2020г.), Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 45-летию юбилею биолого-химического факультета Чеченского государственного университета «Фундаментальные и прикладные проблемы биологии и химии» (Грозный, 2020); Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Современные проблемы биологии и химии» (Грозный, 2021); III Международной научно-практической конференции «Медико-биологические и нутрициологические аспекты здоровьесберегающих технологий» (Кемерово, 2023).

Личный вклад автора. Участие автора в сборе первичного материала – 90%, обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 85%. Лично диссертантом проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, сформулированы цель, задачи, этапы и методы исследования, проведены исследования и интерпретация полученных результатов, определены научные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, а также самостоятельно осуществлено математико-статистическое обоснование обобщенного материала.

Публикации. По материалам диссертационного исследования опубликовано 13 научных работ, в том числе статьи в научных изданиях, рекомендованных ВАК для кандидатских диссертаций - 4, из них К1- 2 и К2 – 2. Публикации в полной мере отражают содержание работы и раскрывают научные положения, выносимые автором на защиту.

Объём и структура диссертации. Диссертация изложена на 149 страницах, состоит из введения, 5 глав, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка литературы (167 источника, из них 72 отечественных и 95 иностранных), приложения, иллюстрирована 24 таблицами и 8 рисунками.

ГЛАВА 1. НУТРИЦИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ФИЗИОЛОГО-БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ОБМЕНА САХАРОЗЫ И ЛАКТОЗЫ (обзор литературы)

Фундаментальной основой формирования здорового питания населения является адекватность структуры потребления пищевых продуктов физиологическим потребностям организма в пищевых веществах и энергии, а также профилактика заболеваний, обусловленных несбалансированным питанием (Мартинчик А.Н. и др., 2017; Shkembí V., 2023). Значительные отклонения в структуре и качестве питания разных групп населения, особенно молодых людей, вызывают дисбаланс ключевых питательных веществ, последствия которого неоднозначны и малоизучены (Доценко В. А., 2013; Ямилова О.Ю. и др., 2020; Van Blarigan, E.L. 2015). В этом плане особый интерес представляет изучение дисахаридов пищи, таких как лактоза и сахароза. Исследованиями установлено, что из всех нутриентов потребление сахарозы претерпело существенное повышение, причем за кратчайший в эволюционном плане отрезок времени (Цикуниб А.Д. и др., 2016; Павловская Е. В., 2017; Azais-Braesco V.A. et al., 2017; Bailey R.L. et al., 2018). В то же время, потребление молочных продуктов, являющихся единственными источниками лактозы, наоборот, существенно снижается (Волкова Л.Ю. и др., 2023; Romero-Velarde E. et al., 2019; Radilla Vázquez C.C. et al., 2019). Несмотря на то, что ученые обычно исследуют биологическую роль дисахаридов по отдельности, фокусируясь на сахарозе, анализ имеющихся данных показывает, что механизмы и эффект воздействия этих веществ на организм различны. Это делает актуальным изучение современных представлений о биологической роли, физиолого-биохимических механизмах метаболизма и оптимальных физиологических уровнях потребления сахарозы и лактозы, а также анализ научных данных о возможных метаболических нарушениях, функциональных отклонениях и социально-значимых заболеваниях, коррелирующих с

нарушением уровня потребления дисахаридов для обоснования возможного антитетического действия дисахаридов на организм, особенно подростковый.

1.1. Биологическая роль и физиологические нормы потребления сахарозы и лактозы

Сахароза в рационе питания человека встречается в двух формах: натуральной и добавленной. Натуральная содержится в тканях многих растений, технологическую получают из растений с высоким содержанием этого вещества. Сахароза, как и другие простые сахара (фруктоза и глюкоза), есть во фруктах и ягодах, но в небольших количествах — не более 10 %. Больше всего сахарозы не в фруктах, а в сахарной свёкле и сахарном тростнике (14,0 - 19,0% и 18—21 % соответственно), из которых добывают сахарозу промышленным способом (Тутельян В.А., 2012; Azaïs-Braesco, V. et al., 2017).

В России и её регионах, например, на Кавказе, до середины XX века сахароза была дорогим продуктом. Большинство людей употребляли её как особое лакомство. До этого момента в качестве сладостей использовали свежие и вяленые фрукты с высоким содержанием сахара, а также мед, однако массовое промышленное производство сахарозы, начатое в 1950-е годы, сделало ее одним из самых дешевых продуктов, доступных в ежедневном питании всему населению, что привело к избыточному потреблению сахарозы практически всеми группами населения (Доценко В.А., 2013; Azaïs-Braesco, V. et al., 2017; Bailey, R.L., 2017). Такая ситуация складывается практически во всем мире. Так, в 2011 году мировое производство сахара составило 168 млн. тонн, 2019-2020 гг. – 152,4 млн. тонн, в сезоне 2020-21гг. - 176,7 млн. тонн, и даже с учетом снижения потребления, вызванного COVID-19, мировое производство сахара по-прежнему будет на 5 млн. тонн превышать потребление, что способствует росту потребления сахара во всем мире (Azaïs-Braesco, V. et al., 2017; Fuchs, M. A., 2014), так и Российской Федерации, и его

регионах (Доценко, В. А., 2013; Мартинчик, А. Н., 2017; Павловская, Е. В. 2017).

Можно констатировать, что из всех нутриентов, потребляемых человеком, именно потребление сахарозы претерпело существенное повышение, причем за кратчайший в эволюционном плане отрезок времени. Так, в последние десятилетия в США потребление добавленного сахара составляет более 100 г на человека в день (HLPE, 2017), что в 4 раза превышает рекомендуемое максимальное потребление. Текущее потребление сахара отражает тенденцию к увеличению. Потребление сахара в Америке 100 лет назад оценивается в 62 г на человека в день, а для 1813 года оценка составляет <10 г на человека в день, а в Германии потребление увеличилось в 9,8 раза - с 6 кг до 58,7 кг (Malik, V.S. et al., 2013; Newens, K. J. et al., 2016; Poppitt, S. D. et al., 2002). В РФ и ее регионах с 1950 г по 2008 г произошел рост потребления сахара с 28,1 кг до 40,0 кг в среднем на одного человека в год (Козлов, А. И., 2019; Павловская, Е. В., 2017; Цикуниб, А. Д., 2013).

Росту потребления сахарозы, делающему данный нутриент доминирующим в питании, способствует ряд факторов, как социальных, так и физиологических: сахар на сегодня один из дешевых и высококалорийных продуктов (100 г сахарозы содержит 400 ккал); она хорошо усваивается организмом, быстро повышая уровень глюкозы в крови и обеспечивая необходимой для снабжения головного мозга и интенсивно работающих мышц энергией; сладкая еда доставляет удовольствие, вызывает положительные эмоции за счет повышения в разных отделах мозга уровня дофамина - нейромедиатора, который участвует в возникновении ощущений награды и удовольствия (Мельникова И.Ю. и др., 2020; Рединова Т.Л. и др., 2006; Te Morenga L. et al., 2021; Wijarnpreecha K. et al., 2016).

Нормы потребления сахарозы в разных странах разнятся (Bailey, R. L. et al., 2018, Johnson, R. K. et al., 2009; Palmer, J. R. et al., 2008). В Российской Федерации рекомендуемый уровень потребления сахарозы в соответствии с

физиологическими нормами, принятыми в нашей стране, составляет не более 10% энергетической калорийности рациона (Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21, 2021). Эксперты ВОЗ, Продовольственной и сельскохозяйственной организации ООН - ФАО, а также диетологи считают, что потребность взрослого человека в сахарозе составляет 25-40 г в сутки (9,1-16,4 кг в год), или 10-15% от общей калорийности потребляемых продуктов (Augustin, L. S. A. et al., 2015; Newens, K. J. et al., 2016; Paglia L., 2018). Однако, согласно последним рекомендациям ВОЗ, даже подобный уровень потребления свободных сахаров не является оптимальным и потребление рекомендуется снижать до уровня менее 10% от суточного потребления калорий, и предпочтительно менее 5% от общего потребления энергии, как у взрослых, так и у детей (ВОЗ, 2015; Azaïs-Braesco, V. et al., 2017; US Department of Agriculture. 8th Edition, 2015). Большинство обследований питания в настоящее время собирают данные именно о потреблении добавленных, а не свободных сахаров. Добавленные сахара имеют более узкое определение, что указывает на то, что уровень потребления свободных сахаров, вероятно, будет даже выше, чем указано в большинстве национальных данных. В Европе в настоящее время на долю добавленного сахара приходится от 7–11 до 11–17% от общего количества потребляемой энергии у взрослых и детей, соответственно (Azaïs-Braesco V. et al., 2017; Bailey, R. L. et al., 2018).

По данным со всего мира, потребление добавленного сахара начинает расти с одного года. Среди детей и подростков оно выше, чем среди малышей или взрослых. Помимо различий в определениях добавленных и свободных сахаров, добавленные сахара (и продукты, богатые добавленными сахарами) также являются элементами, о которых взрослые и дети меньше всего сообщают в исследованиях рационов питания. Это означает, что процент от общего количества потребляемой энергии, поступающей из сахарозы, вероятно, будет еще выше. Следовательно, заниженные или нет, доступные данные ясно показывают, что люди уже потребляют значительно больше сахарозы, чем

могут усвоить без физиологических аномалий и развития заболеваний (Abarca-Gómez L. et al., 2017; Luger M. et al., 2017; Moynihan, P. J. et al., 2014).

Лактоза - разновидность сахара, содержащаяся исключительно в молоке млекопитающих, поэтому ее часто называют молочным сахаром (название лактоза происходит от латинского слова, означающего молоко, а галактоза - от греческого слова того же значения).

Молоко является одним из древнейших продуктов питания человека. Существует специальный термин «молочное поведение», который отражает особенности элементов культуры потребления молока и молочных продуктов характерных для различных этнических или территориальных групп населения Земли. В разных группах людей отношение к молоку как к продукту питания формируется под влиянием множества факторов: биохимических, физиологических, генетических, культурных и экологических. Всё это в совокупности определяет то, каким образом его употребляют в пищу, а также традиции молочного животноводства. В различных регионах мира распространенность традиций молочного животноводства крайне неоднородна. Согласно данным статистической службы РФ большая часть производства молока приходится на 5 стран (Индия, США, Пакистан, Китай, Бразилия) (Абрамова Н.И. и др., 2018).

Примечательным является тот факт, что в различных регионах мира отличаются как фактические уровни, так и рекомендованные нормы потребления молочной продукции. Так, по данным Центра изучения молочного рынка (2017) и 2-го Международного форума молочных аналитиков, в таких странах — лидерах по производству молочной продукции, как Китай и Индия, рекомендуется употреблять 300 граммов молока и молочных продуктов в день, что составляет 109,5 килограмма в год. Однако в последнее время объёмы фактического потребления далеки от рекомендуемых норм. В США детям от 9 до 18 лет и взрослым советуют потреблять 415 килограммов молока и

молочной продукции в год., а реальный показатель в 2015 году снизился до отметки 269 кг на душу населения в год (DairyNews.today, 2017).

В России традиции потребления молока уходят корнями в глубину веков. Молоко считалось символом изобилия и здоровья. Именно корову в крестьянских семьях называли кормилицей, потеря ее означала, чуть ли не голодную смерть всей семьи. Молоко и молочные продукты в традиционном питании народов Кавказа также занимали центральное место и сейчас молочные продукты занимают значительную часть рациона большинства населения РФ и его регионов, а по статистике – только 1,8% жителей страны не употребляют молока совсем (Волкова Л. Ю. и др., 2023; Конь И. Я. и др., 2006).

В 2016 году Минздрав РФ издал приказ № 614, в котором утвердил рекомендации по рациональным нормам потребления пищевых продуктов, соответствующих современным требованиям здорового питания. Согласно этим рекомендациям оптимальные нормы потребления молока и молочных продуктов (в пересчёте на молоко) составляют около 325 кг на человека в год. Из них: молоко, кефир, йогурт жирностью 1,5–3,2 % — 50 кг на человека в год., йогурт с жирностью 0,5-1,5%-58 кг, масло животное-2 кг., сыр-7 кг. В России также наблюдается тенденция к снижению уровня потребления молока. Так, по сравнению с 2014 за 2015 г потребление молока в России снизилось на 9.7% и составило 140 кг на душу населения в год. Что свидетельствует о том, что реальный уровень потребления молочной продукции в России существенно ниже рекомендованных Министерством здравоохранения. При этом, потребление молочной продукции в стране год от года снижается не только у взрослых, но и детей и подростков. Так, по данным Конь И.Я с соавт. заметно уменьшение числа потребителей молока с 42% в 4–6 лет до 28% в 11–13лет, напитков на молоке – с 30% в 4–6 лет до 19% в возрасте 11–13 лет; та же картина наблюдается в потреблении творога и кефира, но в то же время потребление йогурта практически не меняется с возрастом, а доля потребителей твердых сыров увеличивается в старших возрастных группах. Специалисты

отмечают снижение потребления молока и молочных продуктов и в некоторых других развитых странах. За последние 25–30 лет значительно сократилось потребление молочных продуктов, особенно молока: в Великобритании — почти в 5 раз: с 2,7 до 0,6 литра в неделю на человека; в США девочки в возрасте 12–19 лет стали употреблять меньше молока — до 60 %. При этом почти вдвое выросло потребление других безалкогольных напитков. (Мансурова Г. Ш. и др., 2020; Bayless T. M. et al., 2017). Снижению потребления молока способствуют также противоречивые данные о пользе и вреде молока для человека (Brantsæter A. L. et al., 2012; Kang K. et al., 2019; Romero-Velarde E. et al., 2019). Это вызывает серьёзные опасения, поскольку в большинстве стран более 70 % кальция, поступающего в организм с пищей, приходится на кальций из молочных продуктов. Сокращение потребления молочной продукции может привести к дефициту кальция у детей и, как следствие, повысить риск переломов костей в будущем.

Человечество за многие тысячелетия использования молока в питании научилось получать большое разнообразие молочных продуктов, отличающихся целым рядом нутрициологических, технологических и диетологических параметров, в том числе по содержанию лактозы. Показатели уровня лактозы в ряде молочных продуктов колеблется в зависимости от сорта молока и содержания в нем жира. Больше всего лактозы содержится в молоке, причем в женском, а в кисломолочных продуктах и сырах содержание лактозы ниже, так как при производстве кисломолочных продуктов благодаря закваске из микроорганизмов лактоза частично (до 20-30%) расщепляется, что приводит к снижению концентрации лактозы в готовом продукте; содержание лактозы в сливочном масле и сырах также ниже, чем в цельном молоке, так как, являясь водорастворимым соединением, она мало переходит в жировую фракцию при получении масла и преимущественно остается в сыворотке при получении творога и сыра (таблица 1).

Таблица 1 - Содержание лактозы в молоке и молочных продуктах (В. А. Тутельян, 2012)

Группа продуктов	Продукт	Содержание лактозы, %
Молоко	женское	6,6-7,0
	коровье	4,6
	козье	4,5
	овечьё	4,8
Кисломолочные продукты	простокваша	4,1
	кефир	3,8-4,1
	йогурт	3,5
	кумыс	5,0
	сметана	3,2
	творог	1,8-2,8
Сыры	твёрдые	2,0-2,8
	брынза	2,9
Масло	традиционного состава	0,81
	крестьянское	1,35
	бутербродное	1,89

Лактоза является уникальным компонентом грудного молока и молочных продуктов, но, несмотря на это, его роль в питании человека недостаточно изучена. По этой причине в Мексике было организовано двухдневное совещание с профессионалами в области здравоохранения, чтобы прийти к набору заявлений, по которым можно было бы достичь консенсуса по лактозе (Romero-Velarde E. et al., 2019). Эксперты представили самые разные темы - от экспрессии лактазы до потенциальной пользы лактозы для здоровья, после чего последовало обсуждение концептуальных положений. Было отмечено, что лактоза, в отличие от сахарозы, не вызывает неврологической реакции вознаграждения при употреблении; при оптимальном переваривании лактозы, она поставляет галактозу, необходимую для синтеза гликогена в печени. Кроме того, у младенцев нельзя не учитывать тот факт, что галактоза, полученная из лактозы, требуется для синтеза гликозилированных макромолекул; после младенчества низкий гликемический индекс лактозы может быть полезен для метаболизма (Li X. et al., 2018; Shkemi B. et al., 2023).

Большинство исследователей рекомендуют в младенчестве заменять лактозу на другие углеводы только в крайних случаях, когда наблюдаются тяжелые проявления непереносимости молока (Абатуров А.Е. и др., 2015; Caroli A. et al., 2011), в остальных случаях, при наследственном или приобретенном дефиците лактазы, небольшое количество лактозы, около 12 г на порцию, рекомендуется включать в рацион. В этих случаях лактоза оказывает благотворное влияние на формирование кишечной микробиоты, способствует синтезу веществ, придающих вязкость слюне. Снижение потребления или отказ от продуктов, содержащих лактозу, может означать меньшее потребление других важных питательных веществ.

Таким образом, анализ научной литературы показывает, что важнейшими дисахаридами пищи, играющими важнейшую роль в питании человека, в том числе детей и подростков, являются сахароза и лактоза. Отмечается, что из всех нутриентов, потребляемых человеком, именно потребление сахарозы претерпело существенное повышение, причем за кратчайший в эволюционном плане отрезок времени, и, наоборот, потребление молока и молочных продуктов, являющихся единственными источниками лактозы и ряда других важных питательных веществ, снижается.

1.2. Современные представления о переваривании и усвоении сахарозы

Сахароза — это дисахарид, который состоит из двух моносахаридов: β -D-фруктофуранозила и α -D-глюкопиранозида, соединенных между собой 1-2 - гликозидной связью. Переваривание сахарозы происходит под действием сахарозо-изомальтазного комплекса (СИК) или сахаразы (*шифр* КФ 3.2.1.) (Цикуниб А.Д. и др. 2014). СИК экспрессируется на щеточной кайме эпителиальных клеток в тонком кишечнике - энтероцитах. Сахарозо-изомальтаза (СИК) является интегральной кишечной мембранной α -глюкозидазой, которая катализирует конечный этап переваривания углеводов,

расщепляя дисахариды и олигосахариды до абсорбируемых моносахаридов. СИК принадлежит к гликозидгидролазам семейства 31 (GH31) и состоит из двух люминальных каталитических субъединиц, включая сахаразу на С-конце и изомальтазу на N-конце. Фермент сахаразы прикрепляется к мембране энтероцитов кишечника с помощью гидрофобного трансмембранного домена, который образуется N-концом полипептида. Активный центр сахаразно-изомальтазного комплекса (СИК) направлен в просвет кишечника. Благодаря такой структуре СИК продукты гидролиза эффективно поглощаются клеткой.

СИК расщепляет сахарозу и изомальтозу, разрушая α -1,2- и α -1,6-гликозидные связи. Оба домена СИК могут также расщеплять α -1,4-гликозидные связи в мальтозе и мальтотриозе, которые образуются при гидролизе крахмала. На долю СИК приходится 80% от всей мальтазной активности кишечника. Но, несмотря на присущую ему высокую мальтазную активность, этот ферментативный комплекс назван в соответствии с основной специфичностью. К тому же сахаразная субъединица является единственным ферментом в кишечнике, гидролизующим сахарозу. В тонком кишечнике содержание СИК высокое, но оно уменьшается в проксимальной и дистальной частях кишечника (Уголев А.М. и др., 1992; Цикуниб А.Д. и др., 2014; Брин В.Б., 2017).

О факторах, влияющих на активность СИК мало научной информации. Известно, что СИК человека очень чувствителен к изменению рН в сторону щелочности, его рН опт составляет 5-7. Тяжелые металлы оказывают обратимое угнетающее действие на активность СИК (Уголев А.М., 1985). Нейтральные соли, щелочные соли и FeSO_4 , а также этиловый спирт на СИК не действуют. Метиловый спирт в малых концентрациях, ослабляет, а при 60% совершенно прекращает действие СИК. СИК является термолабильным ферментом: он инактивируется при нагревании в течение часа до 51°C и полностью разрушается при 55°C (Цикуниб А.Д. и др. 2014; Уголев А. М., 1992).

Исследованиями, проведенными Цикуниб А.Д. и Кайтмесовой С.Р. (2011, 2016), показано, что сахароза оказывает разнонаправленное воздействие на ферменты желудочно-кишечного тракта. Она снижает активность фермента α -амилазы и тем самым замедляет переваривание крахмала, но при этом активирует липазу. Активирующее действие сахарозы на липазу начинается с малых концентраций и усиливается с их ростом, но после определённого уровня активность фермента перестаёт увеличиваться и остаётся на высоком уровне. Длительное и избыточное потребление сахарозы может привести к повышению активности и количества некоторых ферментов, в частности, СИК кишечника.

Таким образом, анализ отечественной и зарубежной литературы показывает, что переваривание сахарозы происходит под действием СИК, содержание которого в тонком кишечнике достаточно высокое. На активность фермента влияет целый ряд физико-химических факторов, в том числе концентрация сахарозы в пище: длительное и избыточное потребление сахарозы приводит к индукции количества и активности СИК кишечника.

1.3. Физиолого-биохимические механизмы метаболизма лактозы у лиц с лактазной персистенцией и мальдегистеров лактозы

Лактоза в норме проходит через желудок, а затем в тонком кишечнике подвергается гидролизу под воздействием фермента лактазы (β -галактозидазы, шифр КФ 3.2.1.108.3), который находится на плазматических мембранах энтероцитов. Лактаза относится к классу ферментов-гидролаз и способствует реакциям гидролиза и трансгалактозилирования лактозы (Уголев А.М. и др., 1992; Gerbault P. et al., 2011). Лактаза - фермент класса гидролаз, катализирующий реакции гидролиза и трансгалактозилирования лактозы (Уголев А.М. и др., 1992; Gerbault P. et al., 2011). Этот фермент обладает высокой лактазной (бета-D-галактозидгидролазной) и флоризингидролазной

(гликозил N-ацетилфингозинглюкогидразной) активностями, обеспечивая гидролиз лактозы и ряда других гликозидов, например, фларизина, способствующего всасыванию моносахаридов.

Синтез фермента лактазы в кишечнике происходит в несколько этапов. Вначале синтезируется препролактаза, имеющая одноцепочечную структуру и состоящая из 1927 аминокислотных остатка. В дальнейшем, попадая в эндоплазматический ретикулум препролактаза претерпевает ряд структурных изменений превращаясь в про-лактазу, после направляется в аппарат Гольджи, где протеолитически процессируется до зрелой формы. Зрелая человеческая лактаза локализуется на мембране щеточной каймы эпителиальных клеток кишечника. Фермент ориентирован N-терминальным концом молекулы в цитозоль, т.е. располагается вне клетки, а C-терминальный конец находится внутри эпителиоцита - в цитозоле. Зрелый фермент содержит два каталитических центра, Glu-1749 – отвечающий за активность лактазы, и Glu-1749, который является участником функции флоризингидролазы (Shkembі В. et al., 2023). У человека активность лактазы начинает выявляться с 10–12 недель гестации и увеличивается соответственно развитию тонкого кишечника, с 24 недель начинается увеличение количества лактазы в кишечнике и достигает максимума к моменту рождения. С 17 по 24 недель наибольшая лактазная активность отмечается в проксимальном отделе тонкого кишечника, в последующем в различных отделах тонкого кишечника активность фермента становится одинаковой. К 28–34 неделям внутриутробного развития плода активность лактазы достигает 30% от активности у доношенного ребенка, достигает максимального значения к 39–40 неделям и сохраняется на протяжении первого полугодия жизни ребенка (Gerbault P. et al., 2011). На активность лактазы могут оказывать влияние различные гуморальные факторы (Daly K. et al., 2014; Hasegawa M. et al., 2023). Гормоны могут влиять на активность ферментов косвенно, регулируя процессы созревания и деления

клеток кишечника, через пептидные факторы роста, трансформирующий и эпидермальный фактор роста.

Повышению активности лактазы способствуют биогенные амины, короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), нуклеотиды, ряд аминокислот (глутамин, аргинин, орнитин), которые присутствуют в ЖКТ (Daly K. et al., 2014; Schönfeld P. et al., 2016). У здоровых людей около 8-10% нерасщепленной лактозы поступает в толстый кишечник и в результате бактериальной ферментации под действием нормальной микрофлоры кишечника метаболизируется до КЦЖК, таких как уксусная (ацетат), масляная (бутират), молочная (лактата), пировиноградная (пирувата) кислоты. Образуются при этом углекислый газ, метан, водород и вода. Выработанные КЦЖК в норме являются энергетическим субстратом для колоноцитов, стимулируют пролиферацию и дифференциацию клеток слизистой кишечника, а также снижают рН содержимого кишечника, что способствует возрастанию антибактериальной активности (Жихарева Н. С., 2012; Корниенко Е. А. и др., 2014). Однако положительные эффекты КЦЖК проявляются не только локально, но также имеют системный характер: способствуют поддержанию гомеостаза кишечника и регуляции энергетического обмена, регулируют нейроиммуноэндокринные функции, регулируют гематоэнцефалический барьер (Bart van der Nee et al., 2021). Механизмы усвоения лактозы в физиологических условиях взаимно дополняют друг друга, поэтому зачастую транзитное снижение активности фермента компенсируется в пищеварительном тракте усилением механизмов бактериального гидролиза с образованием КЦЖ (Schönfeld P. et al., 2016).

При переходе к дефинитивному питанию у млекопитающих и человека изменяется ферментный спектр кишечной слизистой оболочки тонкой кишки. Это особенно заметно при чётком разделении периодов питания на молочный, смешанный и дефинитивный. (Уголев А.М., 1992). Важные изменения происходят в структуре и функционировании мембран эпителиальных клеток

кишечника, что влияет на способности к пищеварению и адсорбции. Эти изменения включают: удлинение микровилл, приостановку пиноцитоза, изменение активности мембранных ферментов. В первую очередь, начинает индуцироваться сахараза на фоне репрессии лактазы (Уголев А.М., 1985), это является характерным признаком, маркером матурации. Что подтверждается тем фактом, что в период молочного вскармливания у крыс не удалось обнаружить сахаразную активность в тонком кишечнике никакими биохимическими и иммунологическими методами (Уголев А.М. и др., 1992).

Проанализировав механизмы регуляции ферментативной активности, связанные с индукцией синтеза дефинитивных ферментов (сахаразы и мальтазы) и с репрессией синтеза лактазы, А.М. Уголев предположил, что два этих процесса протекают независимо друг от друга (Уголев А.М., 1985; Уголев А.М. и др., 1992). Индукция дефинитивных ферментов (свойственных особям каждого конкретного вида) способствует притоку новых пищевых веществ и не обязательно сопряжена с прекращением молочного питания. Механизм для ферментативного исчезновения лактазы находится под генетическим контролем, возможно на транскрипционном или, в некоторых случаях, на пост-трансляционном уровне. Процесс начинается вскоре после отлучения, но симптомы могут быть отложены до тех пор, пока концентрация в конечном итоге не достигнет 10–30% от исходных значений (Уголев А.М. и др., 1992; Bayless Theodore M. et al., 2017).

Лактаза поделила все человечество на две группы: с лактазной персистенцией, т.е. способностью поддерживать продукцию фермента лактазы на протяжении всей жизни и мальдигесторов лактозы с лактазной недостаточностью (Богданова Н.М., 2020; Daly K. et al., 2014; Gerbault P. et al., 2011; Hasegawa M. et al., 2023).

Лактазная персистенция является исключительной привилегией человека, которая наследуется по аутосомно-доминантному типу, и характеризуется способностью поддерживать продукцию фермента лактазы-флоризин

гидролазы на протяжении всей жизни (Gerbault P. et al., 2011). У всех млекопитающих активность лактазы резко снижается к концу грудного вскармливания или исчезает вовсе и для них молоко становится практически токсином, однако, у человека другая эволюционная история. Примерно у трети людей экспрессия лактазы сохраняется на протяжении всей жизни, фенотип, известный, как лактазная персистенция (LP). Считается, что предки большей части населения с лактазной персистенцией являются выходцами из Европы. В настоящее время установлено, что способность к выработке лактазы в течение всей жизни связана с тем, что один из нуклеотидов - цитозин или дезоксицитидин, расположенный рядом с геном, кодирующим лактазу, замещается другим нуклеотидом: тиминном или тимидином. Тем не менее, исследования демонстрируют, что помимо жителей Европы, способность производить лактазу во взрослом возрасте также свойственна населению Западной Африки, Ближнего Востока и Южной Азии, однако там происходили мутации в других участках ДНК, что говорит о том, что эволюция лактазной персистенции шла параллельно и независимо в различных группах (Catanzaro R. et al., 2021; Gerbault P. et al., 2011).

Лактазная недостаточность (ЛН) - это состояние, при котором снижается активность фермента лактазы в тонком кишечнике. Оно может быть врождённым (первичная ЛН) или приобретённым (вторичная ЛН). Проявляется ЛН как скрыто, так и явно. Это состояние также называют непереносимостью лактозы, интолерантностью к лактозе или мальдигестией лактозы. Тип наследования — аутосомно-рецессивный, то есть передача от родительских особей дочерним происходит определённым образом. (Gerbault P. et al., 2011, Shkempi B. et al., 2023).

По наличию и степени выраженности желудочно-кишечных клинических признаков, которые сильно варьируют, выделяют гиполактазию (частичную лактазную недостаточность) и алактазию (полную лактазную недостаточность). Примечательным является тот факт, что не обнаруживается

корреляция между уровнем активности лактазы и выраженностью клинических симптомов. При одинаковых уровнях недостаточности фермента наблюдается большая вариабельность симптоматики (выраженность диареи, метеоризма и болевого синдрома). Однако, у каждого конкретного больного наблюдается зависимость от количества лактозы в диете: большие нагрузки лактозой приводят к более ярким клиническим проявлениям симптомов ЛН (Богданова Н.М., 2020; Хавкин А.И., 2020).

Дефицит лактазы может быть первичным, т.е врожденным или вторичным, т.е приобретенным (Корниенко Е.А. и др., 2014; Иванова А.В. и др., 2015, Leis R. et al., 2020). Наиболее частой формой ЛН является первичная форма (ПЛН), которая связана с прогрессирующим снижением активности лактазы. Вторичная ЛН является следствием патологических процессов, которые поражают тонкий кишечник и вызывают потерю активности фермента. Врожденная лактазная недостаточность характеризуется полным отсутствием лактазной активности при морфологически сохранном энтероците. (Корниенко Е.А. и др., 2014; Hodges J.K. et al., 2019; Leis R. et al., 2020).

Наиболее опасным состоянием может быть врожденная ЛН, т.к. при отсутствии своевременной диагностики может стать причиной летального исхода. Примерно 75 % населения Земли имеют первичную лактазную недостаточность (ПЛН). Распространённость дефицита лактазы взрослого типа отличается в разных этнических группах. В основном этот тип лактазной недостаточности характерен для жителей стран Азии, Африки (90 % населения), Южной Европы (70 % жителей) и Южной Америки. В Австралии, странах Северной Европы и Северной Америки дефицит лактазы встречается с частотой от 5 % (в Великобритании) до 17 % (в Финляндии и Франции). В странах Центральной Европы — около 30 %, а Южной Европы — 70 %. Анализ частоты встречаемости данной формы дефицита фермента среди народов России показал, что ЛН встречается у 10-20% русских, 75% у народов ханты и манси, среди бурят — 50%. Однако, ряд авторов приводят другие данные: в

США северо-европейцы страдают ЛН в 22% случаев, афроамериканцы — 65%, индейцы — 95%, вьетнамцы — 100%; в Европе: шведы, датчане — 1-3%, финны, швейцарцы, австрийцы — 16-20%, англичане — 20—30 %, французы — 32-42%, северные итальянцы — 50%, южные итальянцы — 72% (Абатуров А.Е. и др., 2015; Бельмер С.В., 2023; Casellas F. et al., 2009; Catanzaro R. et al., 2021; Hodges J.K. et al, 2019. Исследования направленные на изучение распространенности лактазной недостаточности среди народов Кавказа не проводились.

Вторичная ЛН (ВЛН) обусловленная повреждением энтероцита и возникает на фоне какого-либо острого или хронического заболевания (Тутельян В.А., 2008; Arroyo R. et al, 2010; Catanzaro R. et al., 2021; Talley N.J., 2012). В группе больных с постинфекционным синдромом раздраженного кишечника наблюдается высокая частота распространенности вторичной ЛН, что является одним из явных примеров нарушения ферментативной активности энтероцита и изменения состояния пристеночной микробиоты слизистой оболочки тонкой кишки на фоне воздействия инфекционного фактора, которое сопровождается изменением скорости миграции энтероцитов (Talley N.J., 2012). Однако, отсутствие активности лактазы носит преходящий и обратимый характер, то есть, состояние улучшается после устранения основного повреждения кишечника (Тоса М.Д.С. et al., 2022). В условиях отсутствия лактазы нерасщепленная лактоза, обладающая осмотической активностью, накапливается в просвете кишечника и удерживает там жидкость, что и приводит к появлению таких клинических симптомов как, развитие диареи, образование большого количества газа и появлению спастических болей в животе.

Механизм развития ВЛН связан с физиологическими особенностями лактазы (Arroyo R. et al, 2010; Talley N.J., 2012). Лактазная недостаточность часто возникает при повреждении слизистой оболочки кишечника. Это связано с тем, что фермент расположен на апикальной поверхности щёточной каймы энтероцита и обращён в просвет тонкого кишечника. Активен этот фермент

только в зрелых энтероцитах на вершине ворсинок, особенно в двенадцатиперстном отделе кишечника. Подобное расположение фермента обуславливает частое возникновение дефицита лактазы при повреждении слизистой оболочки тонкого кишечника по сравнению с дефицитом других ферментов, который формируется только при практически полной атрофии кишечных ворсин, что чаще встречается в случаях тяжелой формы мальабсорбции. В связи с этим, при ВЛН на первое место выходит лечение патологий кишечника, приведших к развитию ВЛН. Зачастую ВЛН путают с аллергией на молоко, что является в корне неверным, так как аллергия обусловлена реакцией организма на молочный белок. Аллергия на молочный белок исключает употребление молока, тогда как при ВЛН рекомендуется пить молоко в ограниченных количествах, наблюдая за реакцией организма, объясняется это тем, что в малых дозах лактоза может усваиваться организмом. (Daly K. et al., 2014; Hasegawa M. et al., 2023). В кишечнике много бактерий, которые составляют нормальную микрофлору кишечника, для которых лактоза является субстратом, и при ее недостатке организм не в состоянии бывает побороть гнилостные процессы, а также полноценно усвоить кальций (Gerbault P. et al., 2011). Считается, что можно употреблять до 12 г лактозы одномоментно без каких-либо последствий для здоровья (Daly K. et al., 2014; Hasegawa M. et al., 2023).

Дефицит фермента лактазы является одной из наиболее распространенных патологий тонкого кишечника, приводящий нарушение переваривания и всасывания лактозы. Как следствие, при отсутствии лактазы нерасщепленная лактоза накапливается в просвете кишечника, что вызывает в свою очередь повышение осмотического давления, которое приводит к избыточному поступлению воды в просвет кишечника. Далее лактоза достигает толстого кишечника в том же, нерасщепленном виде, где ее метаболизирует микрофлора толстой кишки с образованием большого количества органических кислот и углекислого газа. В результате увеличивается поступление воды в

просвет кишечника; рН кала снижается (меньше 5,5), формируется водянистый пенистый стул (Абатуров А.Е. и др., 2015; Casellas F. et al., 2009). Часть лактозы выделяется в нерасщепленном виде, как с фекалиями, так и с мочой (лактозурия). К основным симптомам лактазной недостаточности относят: выраженный метеоризм, боли и урчание в животе, кишечные колики, вздутие живота и осмотическая диарея. В пожилом и старческом возрасте дефицит лактазы является проявлением ЛН взрослого типа, которая является результатом постепенного снижения экспрессии фермента лактазы. (Богданова Н.М., 2020; Catanzaro R. et al., 2021).

Таким образом, анализ отечественных и зарубежных источников показывает, что лактоза переваривается под действием лактазы, активность которой у всех млекопитающих резко снижается к концу грудного вскармливания или исчезает вовсе и для них молоко становится антипитательным. Процесс начинается вскоре после отлучения, но симптомы могут быть отложены до тех пор, пока концентрация в конечном итоге не достигнет 10–30% от исходных значений. Однако, лактаза поделила все человечество на две группы: мальдегистеров и с лактазной персистенцией, то есть, человек обладает уникальной способностью вырабатывать фермент лактазу в течение всей жизни. Это отличает его от других млекопитающих, у которых прекращается выработка фермента с переходом на взрослую пищу.

Способность поддерживать продукцию фермента и расщеплять лактозу при лактазной недостаточности передаётся по аутосомно-доминантному типу наследования, и характеризуется способностью поддерживать продукцию фермента лактазы на протяжении всей жизни, что позволяет в течение всей жизни употреблять молоко и молочные продукты, которые отличаются высокой пищевой и биологической ценностью.

Глава 1.4. Метаболические нарушения, функциональные отклонения и социально-значимые заболевания, связанные с нарушением потребления дисахаридов.

Нарушения уровня потребления дисахаридов, таких как лактоза и сахароза, влияют не только на метаболические процессы в организме, но и физиологические функции органов и тканей, а также выступают фактором риска развития ряда заболеваний, причем, зачастую, влияние носит антитетический характер.

Сахароза и лактоза относятся к веществам, вызывающим ощущение сладкого вкуса. Как известно, рецепторы вкуса улавливают поступление сладкого вещества в организм, от них сигнал идет в кору головного мозга, а он, в свою очередь, дает команду на выработку соответствующего фермента (сахаразы или лактазы) для переваривания и усвоения данного вещества (Poppitt, S. D. et al., 2002; Sujatha V. et al., 2015). При этом сахароза признана в качестве эталонного вещества с относительной сладостью 1,00, в сравнении с которой относительная сладость лактозы составляет 0,16, поэтому сладкий вкус лактозы может ощутить организм с высокой вкусовой чувствительностью к сладкому, т.е. детский. Вкусовая чувствительность, в том числе к сладкому, у людей различна и может изменяться под влиянием многих факторов: возраста, пола, умственной и физической нагрузки, уровня стрессированности, ожирения (Еременко В.Н. и др., 2019; Коротько Г.Ф., 2020; Poppitt, S. D. et al., 2002; Sujatha V. et al., 2015). Снижение вкусовой чувствительности, вплоть до его извращения может быть связано также со снижением в организме ряда нутриентов, в частности меди и цинка (Брин В.Б., 2017; Poppitt S.D. et al., 2002). Несмотря на то, что механизмы восприятия сладкого вкуса и влияющие на них факторы активно исследуются. Есть данные о том, как избыточное потребление сахарозы и недостаточное потребление лактозы, а также температура пищи

вливают на восприятие сладкого у детей и подростков и состояния натошак или не натошак, в научной литературе практически отсутствуют.

Существенное влияние потребление сахарозы и лактозы оказывает на усвоение и биодоступность кальция, являющегося эссенциальным макроэлементом. Кальций играет важную роль в организме человека, обеспечивая нормальное функционирование практически всех органов и систем. (Дулаев А.К. и др., 2019; Студеникин В.М., 2022; Hämmäläinen M.M. et al., 1990). Кальций играет важную роль в организме человека. Он участвует в процессах мышечного сокращения, секреции гормонов, поддержании кислотно-основного равновесия организма, проведении нервного возбуждения, а также в кроветворении, входит в состав белков, гормонов, ферментов и витаминов (Северин Е. С., 2019). Если обмен кальция в клетках нарушен, это может привести к сбоям в работе практически всех систем организма. Уровень кальция в крови — одна из важнейших биохимических констант организма. В краткосрочной перспективе поддержание этого уровня гораздо важнее для выполнения жизненно важных функций и выживания человека, чем общее количество кальция в организме. Поскольку костная ткань содержит большую часть кальция в организме, а её структура обеспечивает достаточно лёгкий обмен ионами кальция с окружающими тканевыми жидкостями, именно этот компартмент становится основным источником кальция при его недостаточном поступлении с пищей или снижении биодоступности, компенсирует любое снижение внеклеточного кальция за счет минералов кости (Мансурова Г.Ш. и др., 2020; Студеникин В.М., 2022; Prince R.L., 2010). Поэтому недостаток кальция, особенно в детском и подростковом возрасте, сильно влияет на состояние костной ткани. Как известно, костная ткань выполняет множество важных функций: она является основой скелета, который защищает организм, служит опорой и участвует в обмене веществ, а также поддерживает гомеостаз минералов, микроэлементов, витаминов и органических соединений (Волкова Л. Ю., 2011; Мансурова Г. Ш. и др., 2020; Северин Е. С., 2019). Есть

убедительные доказательства того, что кость — это динамическая система, в которой на протяжении жизни человека происходит разрушение старой кости (резорбция) и формирование новой (синтез). Увеличение длины тела с возрастом происходит именно за счёт преобладания процессов формирования кости. Рост скелета сопровождается накоплением кальция в костной ткани. Содержание кальция в ткани при рождении составляет 28 г, а к пубертатному возрасту достигает 1200–1500 г. (Умарходжаев Ф.Р. и др., 2019; Щеплягина Л.А., 2008). Организм ежедневно получает с пищей 35 ммоль кальция, но усваивается только половина. При этом кальций всасывается в 50 раз медленнее, чем натрий, но быстрее, чем железо, цинк и марганец.

Абсорбция кальция происходит в тонком кишечнике (в основном в двенадцатиперстной кишке). Этот процесс стимулируют витамин D, аскорбиновая кислота, животные белки и кислая среда кишечника. В свою очередь, избыток щавелевой кислоты, фитинов, жиров, пищевых волокон, кофеина и алкоголя препятствует усвоению кальция. (Северин Е.С., 2019; Студеникин В.М., 2022). Всасывание Са снижается как при недостатке фосфатов, так и при их избытке, а наиболее благоприятным соотношением для всасывания считается соотношение кальций/фосфор, равное 1,8:1 (Кузнецова Ж.А., 2018; Lau E.M. et al, 2004). Наибольший процент абсорбции Са регистрируется из его глюконатных и лактатных соединений, оптимально при pH=3. Поступивший с пищей Са соединяется в проксимальных отделах кишечника с жирными и желчными кислотами и через воротную вену поступает в печень. Транспорту через мембрану энтероцита в кровь способствует кальцитриол. Дети усваивают кальций интенсивнее, чем взрослые. То же самое касается беременных и кормящих женщин. С возрастом и при недостатке витамина D способность организма усваивать кальций снижается. Большая часть кальция выводится из организма через кишечник (20–25 ммоль в сутки), а меньшая — через почки (1,5–15 ммоль в сутки), хотя фильтруется через них около 270 ммоль Са²⁺, 90% из которых подвергается

реабсорбции (Мартинчик, А. Н., 2017; Северин Е.С., 2019; Areco V. et al., 2015). Таким образом, поддержание кальциевого гомеостаза — одна из самых сложных реакций организма человека.

Известно, что дефицит кальция в организме у детей рахит вызывает задержку в развитии и росте, более позднее начало ходьбы, запоздалое прорезывание зубов. У подростков рахит может проявляться ощущением боли в периоды интенсивного роста, судорогами в конечностях, избыточным сном и плохим сном, быстрой утомляемостью, задержкой в развитии, низким ростом, а у взрослых: слабость, онемение конечностей, боли и дискомфорт в области поясницы, остеопороз (Леонтьев В.К., 2013; Prince R.L., 2010; Ratajczak A.E. et al. 2021).

Одно из главных условий нормального роста детей — достаточное потребление кальция с пищей и его эффективное усвоение организмом. (Умарходжаев Ф.Р. и др., 2019; Студеникин В.М., 2022; Щеплягина Л.А., 2008; Larre J.M. et al., 2017). Обеспеченность кальцием в детстве является определяющим фактором снижения риска потери плотности костной ткани и развития остеопороза в зрелом возрасте. Известно, что при дефиците кальция в питании в детстве резко снижается его отложение в костной ткани в старшем возрасте, что может стать причиной сколиоза, остеопороза, а также повышенной хрупкости костей (Батурин, А.К. и др., 2022; Леонтьев В.К., 2013; Alexandru H. et al, 2020; Lau E.M. et al, 2004).

Для обеспечения организма кальцием рекомендуется включать в рацион молоко и молочные продукты, такие как йогурт, кефир, творог, простокваша, ряженка, сыры и др., т. к. из молочных продуктов кальций усваивается лучше (Батурин, А.К. и др., 2022; Дулаев А.К. и др., 2019; Мансурова Г.Ш. и др., 2020). Если подростки едят мало молочных продуктов, в организм поступает недостаточно кальция. Это приводит к развитию гипокальциемии, которая негативно влияет на состояние костной ткани. В России, по некоторым данным, 5–6-летние дети получают с пищей в среднем 680–760 мг кальция в сутки. Это

почти на четверть меньше рекомендуемой нормы (Дулаев А.К. и др., 2019; Вертячих В.С., 2018; Соколова Н.В. и др., 2019). По другой информации, дети могут получать ещё меньше кальция — в среднем от 479 до 524 мг в сутки. При этом доля кальция, поступающего с молочными продуктами, составляет лишь около 45 % от общего количества потребляемого кальция. (Конь И.Я. и др., 2006; Студеникин В.М., 2022). И в том и другом случае, уровень потребления кальция подростками не обеспечивает рекомендованную суточную норму в среднем на 20-45% (Дулаев А.К. и др., 2019; Конь И.Я. и др., 2006). Молочные продукты включены в диетические рекомендации во всем мире, поскольку молоко, йогурт и сыр являются хорошими источниками кальция и белка, жизненно важных питательных веществ для костей и поддержания мышечной массы.

Рост и минерализация костей происходят в младенчестве и детстве, пиковая костная масса достигается в раннем взрослом возрасте (Северин Е. С., 2019). Низкая пиковая костная масса имеет последствия в более позднем возрасте, включая повышенный риск остеопороза и переломов. В настоящее время более 200 миллионов человек во всем мире страдают остеопорозом, и ежегодно происходит около 9 миллионов переломов; от 5% до 10% пожилых людей страдают саркопенией, потерей мышечной массы и силы, что еще больше увеличивает риск переломов в результате падений, и все это создает огромное экономическое бремя для здравоохранения (Geiker N.R.W. et al., 2020; Lau E.M. et al, 2004). Исследования показывают, что в возрасте 5–12 лет риск перелома кости у детей, которые ели менее одной порции молочных продуктов в неделю, был вдвое выше, чем у тех, кто употреблял более одной порции в день. Именно это обстоятельство стало причиной четырёхкратного увеличения риска переломов у девочек. У мальчиков этот показатель был ниже (Lau E. M. et al., 2004; Ratajczak A. E. et al., 2021).

Ряд зарубежных исследований показал преимущество ежедневного и регулярного употребления молока или молочных продуктов. Это положительно

сказывается на плотности костной ткани. В таблице 2 представлены результаты экспериментальных исследований действия на костную ткань частоты и уровня потребления молока и молочных продуктов.

Таблица 2 - Зависимость плотности костной ткани от количества кальция, поступающего в организм с молочными продуктами

Автор	Действие на костную ткань и обеспеченность кальцием	Потребление молочных продуктов
А. Caroli и соавт., 2011	Статистически значимое увеличение минерального компонента костной ткани в области <u>трохантера</u> (4,6%, $p < 0,05$) и шейки бедренной кости (4,8%; во всех случаях $p < 0,05$)	24-месячное регулярное употребление молока, сыра или йогурта
Li X и соавт., 2018	Увеличение суммарного показателя минеральной плотности костной ткани в среднем на <u>15 г/см²</u>	9-месячное ежедневное употребление йогурта (125 г) у детей в возрасте 3-5 лет
De Lamas и соавт., 2019	Увеличение суммарного показателя минеральной плотности костной ткани на 6,6% за 12 мес. увеличение минеральной плотности костной ткани в среднем на 9,9% (поясничные позвонки)	Ежедневное употребление молочных продуктов (содержания кальция в рационе около <u>1200 мг/сут</u>)
Hodges J.K. и соавт., 2019	Увеличение суммарной минеральной плотности в среднем на <u>1,7 г/м²</u> ($p < 0,05$)	Употребление достаточного по содержанию кальция объема молочных продуктов (до <u>1200 мг/сут</u>)
Е.М. Lau и соавт., 2004.	Увеличение суммарной минеральной плотности костной ткани, минеральной плотности проксимальной части бедренной кости на 1,1%, поясничных позвонков — на 1,4%	Увеличение количества потребляемого кальция до <u>1300 мг/сут</u>

Существенное влияние молока и молочных продуктов на биодоступность и метаболизм кальция некоторые авторы связывают с лактозой (Areco V. et al., 2015; Kwak H., 2012; Lau E.M. et al, 2004). Известно, что лактоза у лиц с лактазной персистенцией способствует увеличению общего фракционного всасывания кальция, о чем также свидетельствует тот факт, что всасывание кальция в грудном возрасте значительно выше, чем у подростков. О положительных эффектах лактозы свидетельствуют также результаты исследований, в ходе которых были получены данные о том, что лактоза обладает более высоким эффектом рекальцификации костей, чем глюконат

кальция (Hämäläinen M.M. et al., 1990; Lau E.M. et al., 2004). Другой наиболее распространенный дисахарид - сахароза, наоборот, снижает обеспеченность организма кальцием. Употребление большого количества сахарозы считается одним из факторов развития болезней, связанных с недостатком кальция в крови (Павловская, Е.В., 2017; Рединова Т.Л. и др., 2006; Mickenautsch S. et al., 2007), при этом группой риска выступают дети и подростки, т.е. те кому больше всего необходим кальций, с одной стороны, а с другой – они больше всего злоупотребляют избыточным потреблением сахарозы.

Многочисленными исследованиями показано, что сахароза выводит кальций в первую очередь из зубов, являющихся частью костной ткани, выступая, при избыточном потреблении, риском развития кариеса (Gupta P. et al., 2015; Head D. et al., 2017; Mickenautsch S. et al., 2007; Moynihan P., 2016; Paglia L., 2018). Кариес зубов - это международная проблема общественного здравоохранения, от которой страдает около 80% населения мира, и это наиболее распространенное хроническое инфекционное заболевание у детей (Alamoudi A. et al., 2022; Andrysiak-Karmicka K. et al., 2022; Van Meijeren-van Lunteren A.W. et al., 2023). Негативные последствия кариеса для здоровья носят кумулятивный характер и отслеживаются от детства до взрослого возраста (Çolak H. et al., 2013; Du Q. et al., 2020). Кариес зубов возникает из-за взаимодействия бактерий, в основном *Streptococcus mutans*, и сладких продуктов с зубной эмалью. Хотя кариес и можно считать микробным заболеванием, ключевую роль играет сахар в рационе. Он считается основным фактором риска. (Zhang H. et al., 2022). Кариес уменьшается, когда потребление свободного сахара составляет менее 10% от общего количества потребляемой энергии. Сахароза откладывается на зубах, создавая сладкий липкий налет, попадет в микро-трещинки на эмали зубов, что создает оптимальные условия для развития патогенной микрофлоры. Но это простая и, скажем так, поверхностная реакция, а есть глубокий внутренний механизм, из-за которого кальций не усваивается нашим организмом вместе с сахаром.

Сахароза влияет на изменения соотношения в крови фосфора и кальция, чаще всего повышается уровень кальция, при этом снижается уровень содержания фосфора. Нарушается баланс и соотношение между кальцием и фосфором продолжает быть неправильным более 48 часов. Из-за этого кальций не может усваиваться, потому что соотношение кальция и фосфора должно быть строго 2,5:1, если содержание заметно больше этих «доз», то дополнительный кальций, просто не будет использоваться и поглощаться организмом. Нарушение обмена кальция также является одним из факторов риска развития сколиоза у детей и подростков (Alexandru H. et al, 2020). Одной из распространённых проблем здравоохранения становится увеличение числа заболеваний позвоночника у подростков. В настоящее время до 30 % всего детского населения страдает данной патологией. Так, в РФ за последние 20 лет количество детей, больных сколиозом, увеличилось с 6,4 до 27 % (Умарходжаев Ф.Р. и др., 2019), а до 21,7 % детей имеют нарушение осанки. У детей в возрасте 5—6 лет уровень заболеваемости сколиозом у девочек и мальчиков примерно одинаков и составляет 4,86 и 4,65 % соответственно, а с увеличением возраста до 13—14 лет у девочек он увеличивается до 29,9 %, тогда как у мальчиков составляет 9,6 %. Среди сколиозов наиболее распространены начальные стадии, т.е. сколиоз I и II степени, на долю которых приходится 96 % всех сколиозов (Дулаев А.К. и др., 2019; Alexandru H. et al, 2020).

Уровень потребления дисахаридов может влиять на суточный ритм работы кишечника, который обеспечивает регулярный вывод токсичных и канцерогенных веществ из организма человека. (Волкова Л.Ю. и др., 2023; Кобылянский В.И., 2021; Burke S.J. et al., 2018). Циркадианные ритмы регулируют большую часть желудочно-кишечной физиологии, включая пролиферацию клеток, моторику, пищеварение, всасывание и баланс электролитов. Регулярность циркадианного ритма считается закономерным признаком оптимального функционирования всего организма, а нарушение

ритма может иметь неблагоприятные последствия, включая развитие и обострение широкого спектра желудочно-кишечных расстройств и заболеваний (Мельникова И.Ю. и др., 2020; Комарова Е.В. и др., 2007; Пахомовская Н.Л. и др., 2013; Voigt R.M. et al., 2019). Физиологически нормальным является циркадианный ритм системы пищеварения в виде дневного питания и ночного «физиологического голодания». При этом, при ежедневном питании, физиологически нормальным является ежедневное опорожнение кишечника (Шемеровский К.А., 2018). Вместе с тем, в медицинских источниках встречается представление о том, что нерегулярный ритм эвакуаторной функции кишечника (с частотой от 3 раз в день до 3 раз в неделю) является якобы нормальным, и некоторые исследователи считают, что нерегулярность стула характерна в норме как для детей старше 3 лет, так и для взрослых, хотя это нельзя признать физиологичным с позиций хронобиологии и хрономедицины (Комаров Ф.И. и др., 2017; Чибисов С.М. и др., 2018). Согласно новому пониманию хронофизиологической сущности эвакуаторной функции кишечника, её главное свойство — это околосуточная регулярность и ежедневность. По мнению Шемеровского К. А., если опорожнение кишечника происходит не менее 7 раз в неделю, то циркадианный ритм можно считать регулярным и физиологичным. Если же кишечник опорожняется 5–6 раз в неделю — такой ритм замедленный и соответствует аритмии первой степени тяжести. При частоте стула не более 3–4 раз в неделю выявляется кишечная аритмия второй степени тяжести. Понижение частоты стула до 1–2 раз в неделю говорит о кишечной аритмии третьей степени тяжести. Негативное влияние на организм нарушений циркадианной функции кишечника, проявляющееся в урежении количества опорожнения кишечника, можно сравнить с негативным влиянием отсутствия сна для работы центральной нервной системы. Нарушение ритма опорожнения кишечника может привести к дисгармонии всех функций организма. Поэтому важно, чтобы стул был регулярным и утренним (Скрипкина Г.И. и др., 2015; Шемеровский К.А., 2010).

Учитывая, что регулярное утреннее опорожнение кишечника - маркер здоровья, любое нарушение выработанного организмом человека биологического ритма следует рассматривать как патологическое. Следует отметить, что при несоблюдении суточной своевременности дефекации возрастает риск развития запора в 3-4 раза, тогда как при утренней фазе стула риск возникновения запора минимален (Скрипкина Г.И. и др., 2015; Шемеровский К.А., 2010).

Из данных хронофизиологии и хрономедицины следует, что нерегулярность и снижение частоты дефекации до менее 7 раз в неделю приводит к развитию констипации, что является изменением околопочечного ритма эвакуаторной функции кишечника. Отсюда следует, что констипация является признаком кишечной и энтеральной аритмии. К основным признакам синдрома кишечной брадиаритмии можно отнести три основных признака: смещение пика околопочечного ритма дефекации с оптимального (утреннего) времени на менее благоприятное (после 12:00), снижение частоты стула (менее 7 раз в неделю) и ухудшение качества здоровья (самочувствия, активности, настроения) на 20 %. Запор - один из самых распространенных хронических заболеваний в мире, однако из-за недостаточного понимания хронофизиологической сущности этого нарушения циркадианного ритма организма традиционно он расценивается многими как безобидный синдром (Пахомовская Н.Л. и др., 2013; Чибисов С.М. и др., 2018; Эрдес С.И. и др., 2016). Согласно последним исследованиям среди взрослого населения высокоразвитых стран распространенность запоров варьирует от 4 до 45%, а среди детей — от 0,7 до 34% (Мельникова И.Ю. и др., 2020; Скрипкина Г.И. и др., 2015; Talley N.J., 2012). Данные популяционных исследований в странах Европы и Америки, проведенных в последнее десятилетие, свидетельствуют о том, что частота проявления констипации у детей сопоставима с таковой у взрослого населения (Talley N.J., 2012). Аналогичные исследования, проведенные в России, показали, что частота запоров у детей еще выше и составляет около 25–30%. (Комарова Е.В. и др., 2007; Пахомовская Н.Л. и др.,

2013; Эрдес С.И. и др., 2016), но очевидно, что запоры у детей имеют место значительно чаще, чем диагностируются.

Запоры не только представляют опасность в будущем, но и существенно снижают качество жизни. Они могут вызывать головные боли, снижение работоспособности, плохое настроение, нервозность и агрессивность, а также нарушать сон (Шемеровский К.А., 2018; Nyrop K.A. et al., 2007). Поэтому так важны исследования, направленные на изучение регулярности выведения «потока токсических веществ» из организма. Это обусловлено тем, что пищеварительная система, обладая самой большой площадью детоксикации (200–300 м²), играет важную роль в регулярной защите организма от эндогенной интоксикации (Агаджанян Н.А. и др., 2014; Еременко В.Н. и др., 2019; Коротько Г.Ф., 2020). Вызванная запором эндогенная интоксикация признана одним из доказанных факторов риска большинства современных внутренних болезней - от метаболического синдрома до колоректального рака (Van Blarigan E.L. et al., 2015).

Исследования показывают, что первым шагом при профилактике и лечении запора является оптимизация качества и режима питания и нормализация кишечной микрофлоры (Daly K. et al., 2014; Hasegawa M. et al., 2023). Так, установлено, что лактоза обладает пребиотическим потенциалом, что связано с тем, что лактоза медленнее других сахаров гидролизует под действием ферментов, поэтому некоторая часть лактозы (около 8-10%) попадает в просвет толстой кишки в нерасщеплённом виде, где стимулирует размножение грамположительной микрофлоры. Люди, у которых в рационе содержатся лактозосодержащие продукты, т.е. молочные продукты, имеют больше фермента лактазы. Показано, что даже мальдигестеры могут усваивать лактозу, так как кишечные бактерии производят лактазу, и чем больше молочных продуктов мы потребляем, тем больше лактазы они производят (Daly K. et al., 2014; Savaiano D.A. et al., 2021; Shkemi B. et al., 2023).

Сахароза также оказывает существенное влияние на физиологию и биохимию кишечной микробиоты. В ряде исследований показано, что увеличение количества сахарозы в питании изменяет пул углеводов, доступных микробиому, что в свою очередь создает особую среду в кишечнике, заполненную экзогенными или эндогенными микробами, которые претерпели адаптацию, некоторые из которых являются патогенными (Turnbaugh P.J. et al, 2009). Предполагается, что именно эти механизмы лежат в основе негативного влияния избыточного потребления сахарозы на развитие таких заболеваний, как ожирение, диабет и сердечно-сосудистые заболевания (Безрукова Д.А. и др., 2017; Khan T.A. et al., 2016; Luger M. et al., 2017; Zheng F. et al., 2018), заболевания печени (Wijarnpreecha K. et al., 2016; Jensen T. et al., 2018), кариес (Gupta P. et al., 2015; Moynihan P., 2016; Zhang H. et al., 2022) и когнитивные заболевания (Ruxton C.H.S. et al., 2010; Pase M. P. et al., 2017).

Одной из серьезных проблем связанных со здоровьем подростков является эпидемия ожирения и избыточный вес, что вызывает серьезную озабоченность работников системы здравоохранения и родителей, особенно учитывая тот факт, что эта проблема сохраняется и после перехода ребенка во взрослый возраст. Тенденции избыточного веса и ожирения растут во всем мире (Безрукова Д.А. и др., 2017; Хамраева Ф.М., 2020; Talley N.J., 2012). Исследования Abarca-Gómez L. и соавторов, результаты которых были опубликованы в Lancet, показали, что с 1975 по 2016 год количество детей и подростков, страдающих ожирением, увеличилось в десять раз. Аналогичные исследования, проведенные в Европе, также выявили высокие показатели избыточной массы тела и ожирения: треть детей в возрасте 6–9 лет имеют избыточный вес или страдают ожирением (Cohen T. R. et al., 2017; Khan T. A. et al., 2016). Распространённость избыточного веса и ожирения среди детей 11- 15 лет составляет от 11 до 33 % и от 10 до 23 % соответственно (64-я сессия Европейского регионального комитета, 2015 г). В ряде научных работ показано (Khan T.A. et al., 2016; Horst K.W.T. et al., 2017; Burke S.J. et al., 2018; Te

Morenga L. et al., 2021), что определяющим фактором увеличения массы тела является потребление свободного сахара или подслащенных сахаром напитков, при этом повышенное потребление добавленных сахаров к увеличению веса и наоборот. Результаты многочисленных метаанализов и систематических обзоров также подтверждают прямую связь между потреблением сахаросодержащих напитков и проблемами, связанными с набором веса, избыточным весом и ожирением (Тутельян В. А. и др., 2014; Malik V. S. et al., 2013; Keller A. et al., 2014). Исследования, проведенные в России, показали, что за последние 10 лет общая заболеваемость ожирением среди детей увеличилась на 190 %, а среди подростков — на 283 % (Агаджанян Н. А. и др., 2014; Федеральная служба государственной статистики, 2021; Безрукова Д. А. и др., 2017; Burke S. J. et al., 2018). При этом данные исследований свидетельствуют о незначительных различиях в распространённости ожирения и избыточной массы тела в разных регионах России: в Астрахани — 18,8 и 4,7 %, Екатеринбурге — 20,7 и 5,3 %, Красноярске — 22 и 6,7 %, Санкт-Петербурге — 18,7 и 5,9 %, Самаре — 19,4 и 6 % соответственно.

Анализ научных данных, представленных на различных современных поисковых платформах, не дал результатов о влиянии лактозы на массу тела. Однако есть довольно много информации о воздействии молока и молочных продуктов, хотя данные противоречивы. Так, исследование Radilla Vázquez СС и соавторов (2019) показало, что потребление молока и молочных продуктов может играть важную роль в поддержании здоровой массы тела. В нормальных условиях наблюдается отрицательная связь между ежедневным потреблением кальция из молока и молочных продуктов и маркерами ожирения. Было обнаружено, что подростки, которые никогда не употребляют цельное молоко, обезжиренное молоко, свежий коровий сыр и натуральный йогурт, имеют более высокую распространённость ожирения (15,8 %, 12,5 %, 19,0 % и 19,0 % соответственно), чем подростки, потребляющие эти продукты ежедневно (0,0%, 0,0%, 2,3% и 5,6% соответственно). При этом, разница в потреблении сырого

свежего коровьего молока и натурального йогурта оказалась очень значимой ($p \leq 0,01$). Рост потребления молочных продуктов и изменение рациона питания в экспериментальной группе способствовали сокращению числа людей, страдающих ожирением, с 13,8 % до 6,1 %. Также было обнаружено, что употребление молока и молочных продуктов влияет на рост и массу тела детей и подростков, приводя к формированию худощавого телосложения (Cohen T.R. et al., 2017; Lappe J.M. et al., 2017).

Таким образом, анализ отечественных и зарубежных источников показывает, что лактоза и сахароза влияют на метаболические процессы в организме, физиологические функции органов и тканей, а также могут быть фактором риска развития ряда заболеваний. Существенное влияние уровень потребления сахарозы и лактозы, оказывает на костную ткань, циркадианный ритм эвакуаторной функции кишечника, риск развития ожирения, однако исследования направлены на изучение влияния сахарозы или лактозы в отдельности, отсутствуют исследования по изучению эффекта и разнонаправленного воздействия на организм, в особенности подростковый, данных дисахаридов.

1.5. Возможности и перспективы применения моделирования желудочно-кишечного пищеварения *in vitro* при изучении перевариваемости макронутриентов и кинетики активности ферментов

Моделирование желудочно-кишечного пищеварения широко используется во многих областях науки о питании. Проведение испытаний на людях часто является дорогостоящим, ресурсоемким и спорным с этической точки зрения. Условия проведения исследований *in vitro* являются альтернативой при изучении биодоступности питательных и не питательных веществ, перевариваемости макронутриентов, кинетики ферментов, а также могут быть использованы для проверки и построения новых гипотез (Brodkorb

A., et al., 2019; Dupont D. et al., 2019). Методы *in vitro*, имитирующие процесс пищеварения, широко используются для изучения желудочно-кишечного поведения пищевых продуктов или фармацевтических препаратов. Хотя исследование питания человека все еще считается «золотым стандартом» для решения вопросов, связанных с физиологией пищеварения (Еременко В.Н. и др., 2019; Коротько Г.Ф., 2020), методы *in vitro* имеют то преимущество, что они более быстрые, менее дорогостоящие, менее трудоемкие и не имеют этических ограничений; позволяют проводить параллельные измерения относительно большого количества проб для скрининга (Dupont D. et al., 2019). Воспроизводимость, выбор контролируемых условий и простота отбора проб на интересующем объекте обеспечивают *in vitro* модели подходящими для механических исследований и построения гипотез условиями (Ménard O. et al., 2014; Bohn T. et al., 2018).

Методы моделирования пищеварения обычно включают оральную, желудочную и тонкокишечную фазы, а иногда и ферментацию в толстой кишке. В настоящее время разработаны как динамические, так и статические модели пищеварения человека. Последние, нашли более широкое применение для решения таких вопросов, как перевариваемость, усвояемость и биологическая доступность макронутриентов (белков, углеводов и липидов), используются для изучения активности ферментов (Северин Е.С., 2019; Brodkorb A., et al., 2019). При разработке многокомпонентной модели переваривания и всасывания пищи учитываются целый ряд явлений и важных свойств продуктов питания. К основным этапам, подлежащим моделированию в отсеке тонкой кишки относятся кишечная секреция (вода, бикарбонат, слизь), ферментативный гидролиз крахмала, белка и липидов, всасывание воды и питательных веществ, перемешивание, время ферментации. При этом учитываются такие важные свойства продуктов питания как структура (все показатели: размер и плотность частиц, стабильность эмульсии,

микроструктуры, состояние питательных веществ и т.д.), состав, буферная емкость, межмолекулярные взаимодействия (Dupont D. et al., 2019).

В последние годы широко начали использовать стандартизированный статический метод переваривания InfoGest в условиях *in vitro*, подходящий для пищевых продуктов, являющийся итогом международного консенсуса (Brodkorb A., et al., 2019). В данной статической методике предлагается набор стандартных условий, которые близки к физиологическим, являются практическими и могут рассматриваться как основное положение для решения различных исследовательских вопросов. В каждой фазе имитация процесса пищеварения *in vitro* (оральной, желудочной и кишечной) используются жидкости, имитирующие состав *in vivo*. Этим методом имитируются физиологические условия *in vivo*, принимая во внимание наличие пищеварительных ферментов и их концентрации, pH, время переваривания и концентрации солей. Данный метод, позволяющий определять перевариваемость нутриентов, что весьма затруднительно в условиях *in vivo*, является перспективными в изучении факторов, влияющих на активность пищеварительных ферментов.

Таким образом, в настоящее время предложены физиологически обоснованные модели компартментов человека, включающие компартменты желудочно-кишечного тракта, для независимого прогнозирования в условиях *in vitro* метаболической судьбы каждого из основных питательных веществ: белков, липидов и углеводов, а также изучения активности ферментов. Модели *in vitro*, в сравнении с исследованиями на живых объектах, обладают рядом преимуществ: они более быстрые, менее дорогостоящие, менее трудоемкие и не имеют этических ограничений. Они позволяют проводить параллельные измерения относительно большого количества проб для скрининга. Воспроизводимость, выбор контролируемых условий и простота отбора проб на интересующем объекте обеспечивают *in vitro* модели подходящими для механических исследований и построения гипотез условиями.

ГЛАВА 2. ОРГАНИЗАЦИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Организация исследования

Диссертационная работа выполнена на базе лаборатории нутрициологии, экологии и биотехнологии Научно-исследовательского института комплексных проблем ФГБОУ ВО «АГУ» и кафедры физиологии и анатомии человека и животных ФГБОУ ВО «ЧГУ им А.А. Кадырова».

Проведено многоцентровое ретроспективное поперечное исследование, в котором приняли участие девочки - подростки в возрасте 11-14 лет ($n=154$, из них адыгеек - 46, чеченок - 51, славянских национальностей – 57), проживающие в городских условиях. Критериями включения в настоящее исследование были: возраст, женский пол, наличие информированного согласия родителей, 1-2 группы здоровья, наличие регулярного менструального цикла. Критерии исключения: наличие болезни нарушения обмена веществ, в том числе установленный диагноз лактазной недостаточности; отказ от участия в определенных видах исследования.

Все процедуры, выполненные в исследованиях, соответствуют этическим стандартам национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 года и ее последующим изменениям. Дизайн исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Адыгейский государственный университет».

На первом этапе, с участием всей выборки ($n=154$), проводили нутрициологические исследования, включавшие изучение режима, структуры и качества питания, пищевых привычек; анализ фактических рационов питания, включая энергетическую ценность и содержание отдельных нутриентов (лактозы, сахарозы, сахарозы с молочными продуктами, кальция общего, кальция молочного, пищевых волокон).

На следующем этапе, сообразно цели исследования и учитывая, что по уровню содержания дисахаридов в рационах питания статистически значимых

межэтнических различий выявлено не было, были выделены группы, различающиеся по уровню сахарозо-лактозного дисбаланса (СЛД): группа сравнения с низким СЛД ($n=30$) и группа – с высоким СЛД ($n=74$). За низкий СЛД принимали значения индекса сахароза/лактоза (ИСЛ) менее 4,8, за высокий СЛД - ИСЛ более 7,5. У остальных девочек был умеренный СЛД (ИСЛ 4,8-7,4). Группы были сопоставимы по национальному признаку и возрасту. У участниц ($n=104$) стандартными методами были проведены антропометрические исследования (масса и длина тела); измерены ЧСС и величина АД; рассчитаны ИМТ и АП; проведена экспресс-диагностика нарушений циркадианной регулярности кишечного ритма методом ауторитмометрии и оценены основные параметры качества жизни, сопряженные с питанием; рассчитаны индексы КПУз, оценена физическая активность; определен уровень вкусовой чувствительности к сахарозе методом густометрии. С участием девочек с высокой вкусовой чувствительностью ($n=25$) исследовано влияние условий приема пищи и температуры тестируемого раствора на восприятие сладкого вкуса.

На этапе изучения физиолого-биохимических механизмов влияния СЛД на обеспеченность кальцием девочки-подростки ($n=136$) были поделены на пять групп, различающихся по уровню вероятностного риска недостаточного потребления молочного кальция (РНПС_{мол}) и аналогичному уровню СЛД: НН (низкий РНПС_{мол}|СЛД_н, $n=25$), НУ (низкий РНПС_{мол}|СЛД_(у), $n=15$), УУ (умеренный РНПС_{мол}|СЛД_(у), $n=25$), УВ (умеренный РНПС_{мол}|СЛД_(в), $n=22$) и ВВ (высокий РНПС_{мол}|СЛД_(в), $n=49$). За низкий РНПС_{мол} принимали содержание в рационах питания Са_{мол} более 450 мг/сут, за высокий РНПС_{мол} – менее 370 мг/сут, за умеренный РНПС_{мол} - 370- 450 мг/сут. Распространенность недостаточности кальция оценивали по 12 наиболее характерным симптомам в баллах анкетным методом, а также определяли уровень кальциурии в утренней моче, собранной натощак, по методу Сулковича и количественным фотометрическим методом.

На этапе проведения биохимических исследований смешанной нестимулированной слюны были сформированы две подгруппы по 20 подростков: СЛД(н)|К(-) – низкий СЛД и отсутствие кариеса, СЛД(в)|К(-) – высокий СЛД и отсутствие кариеса. Сбор нестимулированной смешанной слюны проводили в утренние часы (с 9 до 11 часов) через 1,5- 2 часа после приема пищи и питья. По результатам сбора слюны рассчитывали скорость саливации (СС) в мл/мин. Биохимические показатели слюны определяли по авторским методикам и по прописи производителей тест-систем с использованием комплекса титриметрических, колориметрических, спектрофотометрических, микроскопических методов исследования.

Отдельный блок исследований, направленный на изучение динамики активности лактазы в бинарных модельных средах (лактоза-сахароза) с различными концентрациями дисахаридов, проводили на основе адаптированного метода консенсуса InfoGest (Brodkorb A. et al. 2019), основанного на имитации пищеварения *in vitro*. Согласно разработанной схеме факторного эксперимента готовили исходные контрольные и опытные пробы на основе имитационной кишечной жидкости (ИКЖ), с различными концентрациями лактозы и сахарозы. В исследовании использовали ферментный препарат Лактазар (Фармстандарт-Лексредства ОАО, Россия). Об активности лактазы судили по изменению концентрации глюкозы в зависимости от степени гидролиза лактозы (СГЛ) в экспериментальных пробах, отбираемых через определенные промежутки времени после инкубирования.

2.2. Методы исследования

Фактическое питание подростков оценивали согласно данным семидневных рационов питания. Анкеты обрабатывали в лаборатории, переводя бытовые меры веса и объема в граммы и миллилитры. По справочным таблицам, в которых представлен химический состав и калорийность российских продуктов питания (Тутельян В. А., 2012), рассчитывали калорийность рационов питания и содержание в них лактозы,

сахарозы, кальция, пищевых волокон, а также долю вклада молочных продуктов в обеспечении данными нутриентами. Полученные результаты оценивали согласно приказа Министерства здравоохранения РФ за № 614 (2016) «Об утверждении рекомендации по рациональным нормам потребления пищевых продуктов, отвечающих современным требованиям здорового питания» и в сравнении с «Нормами физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21» применительно к данной возрастной группе. Режим питания, кратность потребления молока и молочных продуктов и кратность потребления продуктов с высоким содержанием сахарозы определяли анкетно-опросным методом с использованием разработанных матриц (Приложение). На основе анализа официальных статистических данных Федеральной службы государственной статистики проводили оценку частоты и уровня потребления молока и молочных продуктов отдельными группами населения Республики Адыгея и Чеченской Республики в сравнении со средними показателями по Российской Федерации.

Вкусовую чувствительность к сахарозе изучали, модифицированным методом густометрии (Цикуниб А.Д., 2011). Для проведения исследования готовили растворы сахарозы в концентрациях от 0,1% до 1,5% с шагом 0,1%, пробы шифровали. Сначала подавали дистиллированную воду (контроль), а затем растворы сахарозы в возрастающей концентрации. Органолептической оценке подвергали растворы с температурой $36,5 \pm 3,0^\circ\text{C}$. Участницы фиксировали наличие вкусового возбуждения в пробе и характеризовали его качество и интенсивность. После каждого опробования участницы переносили раствор в емкость для слива, промывали рот дистиллированной водой и оценивали следующую пробу. Результаты оценивали по следующей шкале: идентификация сладкого вкуса в растворах сахарозы с концентрацией 0,1-0,5% - высокий уровень вкусовой чувствительности к сладкому (4 балла); 0,6-1,0% - нормальный (3 балла); 1,1-1,5% - низкий (2 балла); 1 балл получали участницы,

которые не смогли идентифицировать сладкий вкус ни в одном из представленных растворов сахарозы.

В исследовании по выявлению влияния температуры на восприятие сладкого вкуса приняли участие девочки-подростки ($n=25$), проявившие высокую и нормальную чувствительность к сахарозе. Обследуемые набирали в рот растворы сахарозы одинаковой концентрации (0,8%), но разной температуры ($4\pm 1,0^{\circ}\text{C}$, $15\pm 2,0^{\circ}\text{C}$, $35\pm 3,0^{\circ}\text{C}$, $70\pm 3,0^{\circ}\text{C}$), наблюдали и записывали свои вкусовые ощущения. После каждого опробования раствор переносили в емкость для слива, промывали рот дистиллированной водой и оценивали следующую пробу. Исследования по выявлению влияния состояния натошак и не натошак на вкусовую чувствительность к сахарозе проводили следующим образом: одни и те же участницы проводили органолептическую оценку раствора сахарозы одинаковой концентрации (0,8%) и одной и той же температуры ($35\pm 3,0^{\circ}\text{C}$) в разные дни: первый день - утром натошак, а второй день - утром, но через 1,5-2,0 часа после завтрака и также записывали свои вкусовые ощущения. Согласно полученной рекомендации, завтрак у всех участниц состоял из 1 варенного яйца, бутерброда с маслом и сыром, чая черного с 2 ч.л. сахара.

Экспресс-диагностику нарушений циркадианной регулярности кишечного ритма проводили с использованием анкеты, сформированной на основе опросника Шемеровского К.А. (2018), позволяющего диагностировать три основных стадии нерегулярности циркадианного биоритма эвакуаторной функции кишечника: первая (легкая) – при частоте ритма кишечника 5–6 раз в неделю, вторая (умеренная) – при частоте стула 3–4 раза в неделю, третья (тяжелая) – при частоте кишечного ритма 1–2 раза в неделю. Оценивались следующие параметры: регулярность и кратность суточного ритма питания (раз в день); обычный момент реализации кишечного ритма в течение суток; кратность эвакуаторной функции кишечника (раз в день); обычное время, на которое приходится максимальное опорожнение кишечника; сопровождаемое

чувством удовлетворения и облегчения; причина отсутствия утренней дефекации. Чтобы определить уровень осведомлённости о важности регулярного функционирования кишечника, девочкам предложили выбрать физиологическую норму эвакуации кишечника за семь дней и нормальное время кишечного ритма. Также оценивались основные параметры, связанные с брадиэнтерией и ухудшающие качество жизни: раздражительность, усталость, снижение работоспособности, нарушения сна, головные боли, сухость кожи, ломкость ногтей.

Для выявления распространенности и интенсивности кариеса, от детского стоматолога родители представляли информацию о количестве у девочек кариозных (невыведенных) зубов (К), пломбированных (леченных) зубов (П), удалённых зубов или подлежащих удалению корней зубов (У), на основе которой рассчитывали индексы КПУз по формуле: индекс КПУз= К+П+У (Леонтьев В. К., 2013). Оценку интенсивности кариеса зубов проводили по критериям ВОЗ, который для 12-летних детей различает 5 уровней: 0-1,1 - очень низкий, 1,2-2,6 - низкий, 2,7-4,5 - средний, 4,6-5,6 - высокий, 5,7 и более - очень высокий.

Оценку физиологических проявлений недостаточности кальция проводили на основе анкеты, разработанной в лаборатории нутрициологии, экологии и биотехнологии НИИ КП АГУ, включающей 11 наиболее характерных для недостаточности кальция симптомов: (а) спонтанно возникающие ощущения жжения и онемения в зоне вокруг рта; б) внезапное сердцебиение, сопровождающееся неприятными ощущениями или страхом; в) кожа недостаточно упруга или выглядит нездоровой; г) судороги в ногах; д) часто затекают мышцы спины и нижних конечностей; е) нарушения биоритма эвакуационной функции кишечника разной степени выраженности; ж) периодические боли в костях и коленях; з) ногти стали слишком ломкими; и) волосы стали тусклыми и секутся; к) появились шишки на большом пальце; л) осанка изменилась в худшую сторону; л) имеется сколиоз. Оценку проводили

по балльной системе: 0 баллов - отсутствие симптома, 1 балл - наличие симптома.

Для выявления нарушения метаболизма кальция у девочек проводили полуколичественное определение кальция по пробе Сулковича в утренней моче, собранной натощак. Мочу, в плотно закрытых контейнерах с завинчивающейся крышкой доставляли в лабораторию в течение не более 1,5 часа. Реактив Сулковича готовили растворением 2,5 г щавелевой кислоты, 2,5 г щавелевокислого аммония и 5 мл ледяной уксусной кислоты в дистиллированной воде. Конечный объем раствора доводили до 150 мл. К 0,5 мл мочи прибавляли 0,5 мл реактива Сулковича и учитывали результаты через 1-2 мин после смешивания жидкостей. При взаимодействии щавелевой кислоты с растворенными в моче солями кальция образуется нерастворимый оксалат кальция, что сопровождается выпадением видимого осадка. Степень помутнения сравнивают с профильтрованной исходной мочой оценивали по балльной шкале: 0 баллов (полное отсутствие помутнения) – отрицательный результат, 1-2 балла (слабое помутнение) - положительный результат (норма), 3 балла (сильное помутнение пробы) - резко положительный результат, 4 балла (очень сильное помутнение пробы) – очень резко положительный результат. В норме анализ оказывается положительным (один или два балла), результат 3 и более балла свидетельствует об избытке кальция в моче, а отрицательный результат анализа указывает на гипокальциурию. Проба Сулковича применяется для выявления состояния гипер- и гипокальциемии опосредованно, через гипер- и гипокальциурию, так как между концентрациями кальция в моче и в крови имеется прямая зависимость, что обусловлено особенностями активной реабсорбции кальция в проксимальных канальцах нефронов почек (Шукуров Ф.А., 2020). Так как порог почечной проницаемости для ионов кальция составляет 7,5–9,0 мг/дл при нормальных значениях кальция в сыворотке крови небольшое его количество (50–200 мг в день) выводится с мочой. Если уровень кальция понижен, почки поглощают почти весь кальций, и

он не обнаруживается в моче. В случае повышенного содержания кальция в организме, избыток выводится через мочу.

У участниц были выполнены антропометрические измерения, включающие определения линейного роста с точностью до 0,5 см и веса с точностью до 0,1 кг, по которым рассчитывался индекс массы тела по формуле: ИМТ = масса тела (кг):рост (м)². Оценку росто-весовых параметров проводили с использованием референсных значений ВОЗ при помощи калькулятора AnthroPlus: ИМТ 16,6-18,5 - незначительный недобор; ИМТ 18,6-25,9 - норма ; ИМТ 25,0-30,0 - немного повышенный; ИМТ 30,0-35,0 - избыточный вес (первая степень ожирения); ИМТ 35,0-40,0 - вторая степень ожирения и при ИМТ от 40,0 - сильное ожирение (3-я степень).

Для оценки деятельности сердечно-сосудистой системы производили измерения частоты сердечных сокращений (ЧСС), уровня артериального давления (АД) и ее составляющих АДс и АДд в покое.

Адаптационный потенциал системы кровообращения в покое (АП), рассчитывали по формуле Р.М. Баевского и А.П. Берсенева (1993 г):

$$\text{АП} = (0,011 \cdot \text{ЧСС}) + (0,014 \cdot \text{АДс}) + (0,008 \cdot \text{АДд}) + (0,014 \cdot \text{В}) + (0,009 \cdot \text{m}) - (0,009 \cdot \text{Р}) - 0,27;$$

где ЧСС – частота сердечных сокращений в мин; АДс и АДд – соответственно систолическое и диастолическое артериальное давление; В – возраст в годах; m – масса тела в кг; h – рост в см.

Трактовку полученных результатов проводили в баллах: менее 2,1 балла- удовлетворительная адаптация; 2,11- 3,20 балла - напряжение механизмов адаптации; 3,21– 4,30 балла - неудовлетворительная адаптация; больше 4,3 балла - срыв адаптации.

Уровни физической активности участниц определяли на основе анкет, где указывалось следующее: низкий уровень (отсутствие занятий физкультурой в школе и спортивных секций), средний уровень (регулярное посещение уроков

физкультуры в школе) и высокий уровень (посещение спортивных секций помимо школьных занятий физкультурой).

Для проведения биофизических и биохимических исследований смешанной нестимулированной слюны в подгруппах СЛД_(H)/K₍₋₎ и СЛД_(B)/K₍₊₎ девочкам-подросткам заблаговременно объясняли методику проведения процедуры сбора слюны и просили не делать до самой процедуры сбора того, что может стимулировать слюноотделение. Сбор нестимулированной смешанной слюны проводили в утренние часы (с 9 до 11 часов) через 1,5- 2 часа после приема пищи и питья. Подростков усаживали, просили опустить голову и сидеть в таком положении, не глотая слюну в течение 2 мин, затем просили сплюнуть все содержимое полости рта в откалиброванный мерный цилиндр, процедуру повторяли еще два раза так, чтобы общее время сбора составило 10 мин. По результатам сбора слюны рассчитывали скорость саливации (СС) в мл/мин по следующей формуле: $CC = V/tV$; где V – объём выделившейся слюны (мл) с точностью до 0,1 мл, tV – время сбора слюны в минутах (10 минут). Биофизические и биохимические параметры слюны определяли по авторским методикам, принятым в клинико-лабораторной диагностике кариеса.

pH и буферную емкость слюны по кислоте определяли по методу В.К. Леонтьева [29]: предварительно измеряли pH слюны с помощью pH-метра, затем к 1 мл слюны добавляли 1 мл 0,01 N раствора HCl и вновь измеряли pH. Расчет производили по формуле:

$B = 10 / (pH_0 - pH_1) * V$, где B – буферная емкость 1 л слюны (в мг-экв кислоты); 10 – коэффициент пересчета на 1 л слюны; pH₀ – pH₁ – разница в единицах pH до и после прибавления кислоты; V – количество (мл) слюны взятой для анализа.

Вязкость слюны (BC) измеряли по методу Рединовой-Поздеева (40). Для этого использовали микропипетку объёмом 1 мл, предварительно откалиброванную на дистиллированной воде с учётом истекшей воды за 5

секунд. Затем в пипетку забирали 1 мл слюны и измеряли количество истёкшей слюны за тот же период времени. Относительную вязкость слюны (V_c , отн. ед.) рассчитывали по формуле: $V_c = V_v \times V_v / V_c$, где V_v — объём истёкшей воды (в мл), V_v — вязкость, равная 1 (относительная единица), V_c — объём истёкшей слюны (в мл).

Поверхностное натяжение слюны (ПНС) определяли по методу Т.Л. Рединовой [40]: 5-4 каплей слюны наносили на фильтровальную бумагу на 1 мин., затем определяли площадь неправильного круга S растекшейся капли по формуле: $S = \pi \cdot A \cdot B$; где: A - радиус наименьшего диаметра, B - радиус наибольшего диаметра, $\pi=72,72$ мн/м. В качестве контроля брали каплю дистиллированной воды.

ПНС рассчитывали по формуле: $ПНС = ПН_v S_c / S_v$; где: $ПН_v = 72,72$ мн/м, S_c - площадь растекшейся капли слюны, S_v - площадь растекшейся капли воды.

Минерализующий потенциал смешанной слюны (МПС) определяли по модифицированному методу А.Р. Поздеева. На предметное стекло наносили 3 одинаковые капли слюны, высушивали при комнатной температуре и рассматривали в микроскопе в отраженном свете при увеличении (2х6) и (100х10). Баллы начислялись на основе структуры рисунка на стекле: 0 — полное отсутствие кристаллов, 1 — изометричные структуры неправильной формы, 2 — много органического вещества и кристаллов разной формы, равномерно распределённых в виде сетки или по краям, 3 — отдельные дендритные структуры меньшего размера в центре и много неправильных кристаллов по краям, 5 — крупные древовидные структуры, сросшиеся между собой и имеющие папоротникообразную форму, с небольшим количеством органического вещества по краям. МПС оценивали как очень низкий при среднем значении баллов - 0-1,0; низкий - 1,1-2,0 ; удовлетворительный- 2,1-3,0; высокий - 3,1-4,0; очень высокий - 4,1-5,0.

Концентрацию общего кальция в пробах слюны определяли фотометрическим методом с использованием наборов реагентов Кальций-ольвекс по прописи производителя. Метод основан на взаимодействии с окрезолфталеинкомплексом в щелочной среде с образованием пурпурной окраски, интенсивность которой измеряли при длине волны 570 нм и длине оптического пути 1 см. Расчет концентрации кальция вели по формуле: $C = E_{оп}/E_{к} \times 2,5 \text{ ммоль/л}$. Чувствительность метода: 0,15 ммоль/л. Ионы кальция определяли ион-селективным методом с использованием ионоселективного электрода для ионов кальция CA501, с диапазоном измерений 10^{-1} до 10^{-6} моль/л.

Концентрацию молочной кислоты в слюне определяли колориметрическим методом, основанном на развитии желтого окрашивания при добавлении молочной кислоты к сульфату железа (III) в 0,02 н. растворе серной кислоты. К 5 мл раствора слюны добавляли 0,05 мл реагента (2 н р-р сульфата железа (III) в 0,02 н раствор серной кислоты), сразу появляется желтое окрашивание, смесь колориметрировали при 400 нм в кювете толщиной 1 см против контрольного раствора: к 5 мл дист. воды добавляли 0,05 мл реагента. Расчет проводили по калибровочному графику, построенному разведением 0,01 М водного раствора лактата лития. Нижний предел обнаружения лактата – 0,01 ммоль/л.

Отдельное исследование было посвящено изучению воздействия сахарозы и лактозы на активность лактазы с использованием стандартизированного статического метода переваривания *in vitro*, разработанного в рамках международного консенсуса InfoGest. Этот метод адаптирован для определения активности лактазы и позволяет моделировать процесс переваривания лактозы в кишечной фазе, исключая оральную и желудочную фазы, где дисахариды (лактоза и сахароза) не подвергаются воздействию ферментов. Вначале готовили имитационные растворы

электролитов для кишечной фазы, основанные на естественных условиях внутри организма человека, согласно таблицы 3.

Таблица 3 – Концентрации электролитов и концентрации солей в моделированной имитационной кишечной жидкости (ИКЖ) [80]

Ионы	ИКЖ	Соли	ИКЖ
	<u>ММОЛЬ/Л</u>		<u>ММОЛЬ/Л</u>
K ⁺	7,6		
Na ⁺	123,4		
Cl ⁻	55,5	<u>KCl</u>	6,8
H ₂ PO ₄ ⁻	0,8	<u>KH₂PO₄</u>	0,8
HCO ₃ ⁻ , CO ₃ ²⁻ ,	85	<u>NaHCO₃</u>	85
Mg ²⁺	0,33	<u>NaCl</u>	38,4
Ca ²⁺	0,6	<u>MgCl₂(H₂O)₆</u>	0,33

Примечание: в таблице не указан CaCl₂(H₂O)₆, который не добавляется в исходные растворы электролита, так как может произойти осаждение, а добавляется к конечной смеси моделируемой пищеварительной жидкости.

Раствор фермента лактазы готовили из препарата Лактазар (Фармстандарт-Лексредства ОАО, Россия), одна капсула которого содержит 13 мг лактазы.

Согласно разработанной схемы факторного эксперимента готовили исходные опытные пробы (ИОП) на основе имитационной кишечной жидкости (ИКЖ_{ИОП}, n=9) с тем расчетом, чтобы в ИКЖ, с учетом разбавления кишечным соком, концентрация сахарозы соответствовала определенному уровню физиологической нормы потребления в сутки (ФН): 0,5ФН, 1,0 ФН и 2,0 ФН, а концентрация лактозы - определенному уровню рекомендуемых величин (РВ) - 0,25 РВ, 0,5 РВ и 1,0 РВ. В качестве контроля выступили пробы (ИКЖ_{конт.}, n=3), содержащие только лактозу в указанных концентрациях. В пробы добавляли 1М NaOH до pH 7,0. Шифры полученных проб ИКЖ представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Шифры ИКЖ_{конт.} и исходных опытных проб на основе имитационной кишечной жидкости ИКЖ_{иоп.}

Шифры проб	Концентрация лактозы	Концентрация сахарозы
ИКЖ _{конт.1}	Лакт [0,25 РВ]	-
ИКЖ _{конт.2}	Лакт [0,50 РВ]	-
ИКЖ _{конт.3}	Лакт [1,00 РВ]	-
ИКЖ _{иоп.1}	Лакт [0,25 РВ]	Сах[0,5 ФН]
ИКЖ _{иоп.2}	Лакт [0,25 РВ]	Сах [1,0 ФН]
ИКЖ _{иоп.3}	Лакт [0,25 РВ]	Сах [1,5 ФН]
ИКЖ _{иоп.4}	Лакт [0,50 РВ]	Сах[0,5 ФН]
ИКЖ _{иоп.5}	Лакт [0,50 РВ]	Сах [1,0 ФН]
ИКЖ _{иоп.6}	Лакт [0,50 РВ]	Сах [1,5 ФН]
ИКЖ _{иоп.7}	Лакт [1,00 РВ]	Сах[0,5 ФН]
ИКЖ _{иоп.8}	Лакт [1,00 РВ]	Сах [1,0 ФН]
ИКЖ _{иоп.9}	Лакт [1,00 РВ]	Сах [1,5 ФН]

Контрольные и исходные опытные пробы ИКЖ выдерживали в шейкер-инкубаторе при температуре 37°C в течение 60 мин., обеспечивая необходимое перемешивание, затем отбирали экспериментальные пробы (ИКЖ_{эксп}, n=12) для определения активности фермента лактазы. Об активности лактазы судили по накоплению глюкозы в зависимости от степени гидролиза лактозы в экспериментальных пробах.

Степень гидролиза лактозы (СГЛ) рассчитывали по следующей формуле:

$$\text{СГЛ, \%} = ([\text{глюк. ИКЖ}_{\text{эп.}}^{60}] \times 100) / [\text{лакт. ИКЖ}_{\text{иоп.}}] \times k$$

где $[\text{глюк. ИКЖ}_{\text{эп.}}^{60}]$ - это содержание глюкозы в экспериментальной пробе, отобранной через 60 мин. ферментации;

$[\text{лакт. ИКЖ}_{\text{иоп.}}]$ - это концентрация лактозы в исходной пробе;

k – коэффициент, учитывающий изменение массы сахаров при гидролизе лактозы:

$$k = \frac{M_{\text{глюк. n}}}{M_{\text{лакт.}}}$$

где $M_{\text{глюк.}}$ – молярная масса глюкозы, г/моль; n – степень полимеризации лактозы;

$M_{\text{лакт.}}$ – молярная масса лактозы, г/моль.

Для определения содержания глюкозы в ИКЖ использовали энзимный колориметрический метод с применением тест-набора «Глюкоза-8-Ольвекс» от компании «Ольвекс Диагностикум» (Россия). Согласно инструкции производителя, этот метод основан на окислении β -D-глюкозы ферментом глюкозооксидазой (GOD) с образованием перекиси водорода (H_2O_2) в эквивалентных количествах. Пероксид водорода (H_2O_2), образующийся при участии фермента пероксидазы, участвует в окислительном сочетании 4-аминоантипирина и фенола, приводя к образованию окрашенного соединения — хинонимина. Степень окраски реакционной среды определяли фотометрически при длине волны 500 нм на спектрофотометре «ЮНИКО UV-2802S».

При проведении исследований использованы анкеты и матрицы, разработанные в лаборатории нурициологии, экологии и биотехнологии НИИ КП АГУ; программный комплекс «Индивидуальная диета 3.0», а также следующее оборудование и реактивы: измеритель артериального давления и частоты пульса автоматический M3 Comfort (Nem-7134-E) Omron Healthcare Co., Ltd. Япония, 2016; электронные настольные весы Supra, КНР, 2012, ростомер, весы прецизионные Ohaus Pioneer PX223/E, Китай, 2017; баня водяная лабораторная Stegler ТБ-4А, Китай, 2015; гомогенизатор лабораторный Stegler S10, Китай, 2019; спектрофотометр «ЮНИКО UV-2802S», орбитальный шейкер-инкубатор ES-20, анализатор жидкости «Эксперт – 001-3», центрифуга, обеспечивающая фактор разделения 2000, рН-метр ионометр Эксперт-001(03), Россия, ионоселективный электрод СА501 с диапазоном измерений 10^{-1} до 10^{-6} моль/л, микроскоп МИКРОМЕД Р-1, Россия, набор реагентов Кальций-Витал, Россия, стандарт-титры для приготовления буферных растворов по ГОСТ 8.135-2004, кислота щавелевая 2-водная, хч по ГОСТ 22180-76, аммоний щавелевокислый, 1-водный, хч по ГОСТ 5712-78, уксусная кислота ледяная, хч по ГОСТ 61-75, натрия гидроокись, чда, по ГОСТ 4328-77, соляная кислота, хч, по ГОСТ 4204-77, серная кислота, хч, по ГОСТ 4204-77, сульфат железа (III) по

ГОСТ, L(-) лактат лития, ч, Merck, Германия, сахароза по ГОСТ 5833-75, лактоза по ГОСТ 4517-2016, препарат Лактазар (Россия), KCl по ГОСТ 4568-95, K_2HPO_4 по ГОСТ 4198-75, NaCl по ГОСТ 233-77, NaOH по ГОСТ 55064-2012, NaHCO_3 по ГОСТ 2156-76, $\text{MgCl}_2(\text{H}_2\text{O})_6$ по ГОСТ 4209-77, $\text{CaCl}_2(\text{H}_2\text{O})_6$ по ГОСТ 450-77, H_2SO_4 конц. по ГОСТ 2184-2013, ацетат цинка $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Zn}$ по ГОСТ 5823-78, гексацианоферрат (II) калия $\text{C}_6\text{N}_6\text{FeK}_4$ по ГОСТ 4207-75, дистиллированная вода по ГОСТ Р 52501-2005.

При обработке данных рассчитывали средние величины и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$) при нормальном распределении признака, достоверность различий между группами оценивали по двустороннему t-критерию Стьюдента; для качественных данных рассчитывали частоты и проценты; при отклонении гипотезы о принадлежности данных нормальному распределению с вероятностью 95 % применяли непараметрический U-критерий Манна-Уитни, полученные данные представлены в виде медианы (M_e) и 25-75-го квартилей. Степень выраженности связи между изучаемыми факторами определяли при помощи непараметрического корреляционного анализа по Спирмену. Коэффициенты корреляции (r), характеризующие тесноту связи оценивали следующим образом: менее 0,3 – слабая связь, от 0,3 до 0,5 – умеренная, от 0,5 до 0,7 – значительная, от 0,7 до 0,9 – сильная и более 0,9 – очень сильная. При сравнении двух групп по бинарному признаку рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Во всех процедурах статистического анализа рассчитывали достигнутый уровень значимости (p), при этом критическим уровнем значимости принимали $p < 0,05$; статистический анализ данных проведен с использованием прикладных компьютерных программ «Statistica 10», «Microsoft Excel 2010», «МЕДстатистика». При обработке рационов питания использован программный комплекс «Индивидуальная диета 3.0».

ГЛАВА 3. НУТРИЦИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ САХАРОЗО-ЛАКТОЗНОГО ДИСБАЛАНСА В ПИТАНИИ ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ

3.1. Особенности структуры и качества питания девочек-подростков, способствующие развитию сахарозо-лактозного дисбаланса

Нутрициологической особенностью сахарозы и лактозы является то, что природные источники данных дисахаридов относятся к разным группам пищевых продуктов. Сахароза встречается во многих фруктах, а в качестве добавленной сахарозы она часто используется в различных продуктах, особенно в кондитерских изделиях и напитках. Источниками же лактозы являются только молоко и молочные продукты.

Анализ частоты потребления продуктов питания с высоким содержанием сахарозы показал, что они практически в одинаковом ассортиментном ряде регулярно (ежедневно или 2-3 раза в неделю) присутствуют в рационах питания у девочек-подростков независимо от региона проживания и национальности, изменяясь преимущественно по частоте в зависимости от времени года. Так, зимой в рационах питания у всех девочек преобладают в $1,98 \pm 0,09$ раза сладкие горячие напитки (чай или кофе с 2-3 чайными ложками сахара), а летом, наоборот, в сравнении с зимним периодом в $2,47 \pm 0,10$ раза возрастает потребление соков и сладких, преимущественно газированных, безалкогольных напитков; потребление сладких молочных продуктов летом также в $1,27 \pm 0,07$ раза выше, преимущественно за счет мороженого и йогуртов; кондитерские изделия, как сахаристые (преимущественно конфеты, драже, халва, восточные сладости), так и мучные (преимущественно печенье, торты, пирожные), в разнообразном ассортименте ежедневно присутствуют у большинства девочек как зимой (75,6-80 %), так и

летом (70,0-72,6%); у большинства подростков складывается «сладкий» тип питания (таблица 5).

Таблица 5 - Частота и кратность потребления сахаросодержащих пищевых продуктов (количество лиц, указавших данный вариант, лето/зима,%)

Девочки-подростки, адыги				Девочки-подростки, чеченки				Девочки-подростки других национальностей			
ежедневно		2-3 раза в неделю		ежедневно		2-3 раза в неделю		ежедневно		2-3 раза в неделю	
Чай, кофе с сахаром	Кондитерские изделия	Сладкие молочные продукты	Соки, сладкие напитки б/а	Чай, кофе с сахаром	Кондитерские изделия	Сладкие молочные продукты	Соки, сладкие напитки б/а	Чай, кофе с сахаром	Кондитерские изделия	Сладкие молочные продукты	Соки, сладкие безалкогольные напитки
<u>50,0</u>	<u>70,0</u>	<u>92,5</u>	<u>100,0</u>	<u>51,1</u>	<u>68,9</u>	<u>91,1</u>	<u>100,0</u>	<u>49,0</u>	<u>72,6</u>	<u>92,2</u>	<u>100,0</u>
100,0	80,0	77,5	42,5	97,8	75,6	68,9	40,0	100,0	76,5	70,6	39,2

Данные об избыточном потреблении пищевых продуктов с высоким содержанием сахарозы подростками получены также рядом авторов по результатам мониторинга фактического питания, проведенными в разных странах (Цикуниб А. Д., 2013; R. K. Johnson et al. 2009; Du Q. et al. 2020).

В соответствии с рекомендациями по рациональным нормам потребления пищевых продуктов, отвечающих современным требованиям здорового питания (Приказ № 614 Минздрав РФ от 2016 г), молоко и молочные продукты, являющиеся единственными пищевыми источниками лактозы, должны потребляться ежедневно или не менее 3-4 раз в неделю, а нормы

потребления молока и молочных продуктов (в пересчёте на молоко) - около 325 кг на человека в год.

Анализ кратности потребления молока и молочных продуктов различными группами населения РА и ЧР, в сравнении со среднероссийскими данными, согласно официальных статистических данных, показывают что этот показатель ниже среднероссийских и значительно ниже максимальных показателей по отдельным регионам РФ: среди мужчин в 1,53 и 1,62 раза, среди женщин – в 1,30 раза и 1,49 раза, среди детей – 1,45 и 1,42 соответственно, но при этом, частота потребления сыра, особенно детьми, выше среднероссийских, но ниже максимальных значений, зафиксированных в отдельных регионах РФ (таблица 6).

Таблица 6 - Частота потребления молока и молочных продуктов различными группами населения (количество лиц, потребляющих молоко и молочные продукты ежедневно или не менее 3-4 раз в неделю, %)

Страна, регион	Группы населения		
	дети (3-13 лет)	подростки и взрослые (14 лет и более)	
		жен.	муж.
	<i>молоко и кисломолочные продукты / сыр</i>		
Российская Федерация	82,0/52,1	74,5/51,7	64,0/51,1
Республика Адыгея	67,0/69,5	69,4/63,4	57,2/62,1
Чеченская Республика	68,6/50,4	60,8/53,1	53,8/51,1
максимальные показатели по РФ	97,3/74,1	90,7/73,4	87,4/73,0

Как показывают результаты анализа официальных статистических данных, в большинстве регионов РФ, начиная с 1990 года, уровень потребления данной группы пищевой продукции ниже рекомендуемых для оптимального питания норм и имеет тенденцию к снижению. Так, за последние 27 лет в среднем по РФ потребление молока и молочных продуктов на душу населения снизилось в 1,68 раза, причем снизились как максимальные (в 1,49 раза), так и минимальные (2,55 раза) показатели (таблица 7).

Таблица 7- Уровень потребления молока и молочных продуктов населением Адыгеи и Чечни, в сравнении с средними показателями по РФ, кг/год

Страна, регион	Годы					
	1990	2000	2005	2010	2015	2017
Российская Федерация	387	215	235	247	239	231
Республика Адыгея	...*	198	195	224	208	205
Чеченская Республика	...*	...*	...*	223	228	228
максимальные показатели по РФ	454					305
минимальные показатели по РФ	273					107

*Примечание: *- данные по этим годам отсутствуют.*

По Адыгее и Чечне данную динамику сложно отследить ввиду отсутствия данных за отдельные годы, а по данным за 2017 год, потребление молока и молочных продуктов близки к средним показателям по РФ, однако ниже максимальных показателей в отдельных регионах в 1,49 раза и 1,34 раза и физиологических норм в 1,59 раза и 1,43 раза соответственно.

Исследования также показали, что частота и структура потребления молочных продуктов, особенно цельного молока, девочками-подростками, вне зависимости от национальности, не соответствуют физиологическим нормам. Также было обнаружено, что потребление молочных продуктов зависит от времени года. Так, регулярно (ежедневно или 2-3 раза в неделю) девочки цельное молоко летом практически не потребляют, а зимой – всего 8,1%, кисломолочные продукты, такие как кефир, ряженка, щхыу – 18,4 % летом и 16,9% зимой; большинство подростков регулярно потребляют йогурты (66,9% летом и 50,0% зимой), сладкие творожные сырки (56,6 % летом и 58,8% зимой), мороженное (72,8% летом), сыры (58,8% летом и 56,6% зимой); чаще всего в зимний период многие девочки-подростки регулярно потребляют молочные супы и каши, преимущественно сладкие (47,8%), а также сметану (51,5) и масло сливочное (64,7%); большее предпочтение подростки всех национальностей отдают молочным продуктам, приготовленным с добавлением сахара (таблица 8).

Таблица 8 - Частота, кратность и структура потребления молока и молочных продуктов, лето/зима, (количество лиц, выбравших вариант, %)

Кратность потребления/ лето зима	Молоко питьевое	Кефир/ряженка/ шхыу	Йогурт	Творог/сладкие сырки	Сыры	Сметана/сливки	Мороженое	Масло сливочное	Молочные супы, каши	
									сладкие	соленые
ежедневно	0	4	27	29	30	8	27	14	14	0
	0	4	20	35	24	14	0	27	24	0
2-3 раза/нед	2	21	60	48	50	44	72	34	30	20
	11	19	48	45	53	56	8	61	41	37
2-3 раза/мес	38	57	31	53	35	57	33	34	54	36
	68	48	36	52	27	58	68	14	68	47
не потребляю	54	16	3	4	3	11	4	27	14	56
	31	18	3	4	14	8	20	20	3	34

Полученные нами данные согласуются с результатами исследования, проведённого И. Я. Конь и другими авторами в 2006 году, показавшими, что 56 % школьников предпочитают йогурты, сладкие сырки и мороженое, 40 % — йогурты и кефир, а другие молочные продукты (сметана, простокваша, ряженка) пользуются меньшей популярностью. Тенденция к снижению потребления молочных продуктов, особенно цельного молока, наблюдается и в развитых странах. Метаанализ данных за период с 1975 по 2002–2003 годы показал, что объёмы потребления цельного молока сократились почти в пять раз: с 2,7 литра в неделю на человека до 0,6 литра соответственно (Kang, K. et al., 2019).

На основе анализа фактических рационов питания девочек-подростков выявлено несоответствие потребления молока и молочных продуктов рекомендуемым физиологическим нормам не только по кратности и структуре, но и по количеству, при этом, несмотря на некоторую разницу в потреблении

творога и сыра, статистически значимых различий между этническими группами не выявлено (таблица 9).

Таблица 9 - Уровень потребления девочками-подростками молока и молочных продуктов

Наименование однородных групп молочных продуктов	Потребление продукта, г/сутки				
	Рекомендуемое (1)	Фактическое			
		<u>адыги</u>	чеченки	славянской национальности	средние значения
Молоко, кефир, йогурт ⁽²⁾	296	155,2 ± 76,0	149,3 ± 75,3	153,1 ± 77,2	152,6 ± 77,2
Мороженное	-	12,9 ± 7,7	13,3 ± 8,4	13,5 ± 8,8	13,2 ± 8,4
Творог ⁽²⁾	52	14,9 ± 8,2	17,6 ± 8,5	22,3 ± 8,0	18,3 ± 8,7
Сыр	19	15,9 ± 7,8	10,8 ± 7,9	10,0 ± 7,7	12,2 ± 7,9
Сметана ⁽²⁾	8	4,6 ± 3,3	4,7 ± 3,5	5,2 ± 3,3	4,8 ± 3,5
Масло сливочное	6	8,6 ± 5,2	8,4 ± 5,6	9,0 ± 5,7	8,7 ± 5,6

Примечание: (1)-согласно рекомендаций по рациональным нормам потребления пищевых продуктов, отвечающих современным требованиям здорового питания [32]; (2) -без учета жирности.

Как видно из полученных данных, суммарное содержание молока, кефира и йогурта в рационах питания девочек-подростков ниже рекомендуемых величин в 1,94 раза, при этом на долю молока приходится 28,8%, кефира – 18,7%, а на долю йогурта, содержащего добавленную сахарозу – 52,5%. Ежедневное потребление сметаны в 1,67 раза ниже рекомендуемых значений, а сливочного масла, с учетом как свободно потребляемого, так и в составе различных продуктов, в 1,4 раза выше рекомендуемых значений. Потребление в сутки сыра в 1,56 раза и творога в 2,84 раза ниже рекомендуемых значений, причем творог представлен в основном сладкими творожными сырками. Доля питьевого цельного молока в среднесуточном молочном рационе подростков от общего объема

потребляемых молочных продуктов составляет всего 11,6%. Можно сказать, что культура питья цельного натурального молока детьми, в особенности подростками, что было характерно для нашей страны, особенно на Кавказе буквально 30-40 лет назад, утеряна. В настоящее время предпочтение отдается сладким безалкогольным напиткам, а так же чаю и кофе, вносящим существенный вклад в уровень потребления сахарозы. Нарушения структуры и качества питания подростков, связанные с избыточным потреблением продуктов с высоким содержанием сахарозы и недостаточным потреблением молока и молочных продуктов приводят к существенному дисбалансу в потреблении сахарозы и лактозы (таблица 10).

Таблица 10 - Обеспеченность девочек-подростков дисахаридами, (Ме [P₂₅; P₇₅])

Пищевые вещества	Физиологические нормы для данной возрастной группы	Фактическое потребление, (Ме [P ₂₅ ; P ₇₅])
Энергетическая ценность суточного рациона, ккал	2 300	2185,2 [2087,0; 2303,4]
Лактоза, не менее г/сутки	14 ⁽¹⁾	6,7 [1,9; 11,6]
Сахароза общая, не более г/сутки	57,5	78,3 [44,6; 92,5]
в том числе сахароза с молочными продуктами, г	-	26,9 [(13,7; 40,4]

Примечание ⁽¹⁾ - «рекомендуемый уровень потребления лактозы» при условии, что потребление молока и молочных продуктов соответствует современным требованиям здорового питания.

Так, в фактически складывающихся рационах питания девочек-подростков, содержание лактозы в среднем в 2,09 раза меньше ($p=0,0036$), чем должно потребляться с разнообразными молочными продуктами, при условии соответствия рациона современным требованиям здорового питания, а сахарозы, наоборот, в 1,36 раза больше ($p=0,044$) верхнего физиологического уровня, причем с молочными продуктами сахарозы, не свойственного для молочных продуктов дисахарида, потребляется 26,9 г, что составляет 34,4% от

общего потребления сахарозы. Проведенные нами расчеты показывают, что в соответствии с принципами здорового питания отношение лактозы к сахарозе, т.е «индекс сахароза/лактоза (ИСЛ)» в рационах девочек-подростков должен быть менее 4,8, однако, независимо от этнической принадлежности, этот показатель у большинства девочек-подростков значительно выше, что указывает на высокий сахарозо-лактозный дисбаланс (СЛД).

На данном этапе исследований формирование и сравнение групп проводили по уровню СЛД: низкий СЛД и высокий СЛД (таблица 11).

Таблица 11-Характеристика групп девочек-подростков по уровню СЛД

Показатель	Группы		
	низкий СЛД	высокий СЛД	p
Потребление сахарозы, г/сут	46,3±8,58	82,2±12,14	0,0376
%ЭЦ/сут ⁽¹⁾	8,8±0,24	16,9±0,94	0,0175
Потребление сахарозы с молочными продуктами, г/сут;	16,7±0,8	32,4±2,7	0,0443
%ЭЦ/сут ⁽¹⁾	3,3±0,06	6,8±0,14	0,0350
Потребление лактозы, г/сут ⁽²⁾	10,5±1,05	6,9±0,85	0,0188
ИСЛ	4,41±0,26 (менее 4,8)	13,9±4,72 (более 7,5)	0,0444
Количество лиц в группе, %:			
- чеченки	10	25	
- адыги	9	24	
- славянской национальности	11	25	
Итого	30	74	0,0045

Примечание: %ЭЦ⁽¹⁾: количество сахарозы в пересчете на суточную энергетическую ценность (ЭЦ) рациона, %.

В группе девочек-подростков с высоким СЛД содержание сахарозы в рационе было больше, чем в группе с низким СЛД, в 1,78 раза (p = 0,038). В пересчете на суточную энергетическую ценность рациона разница составила 1,92 раза (p = 0,018). При этом содержание лактозы в первой группе было меньше в 1,52 раза (p = 0,019). У девочек-подростков из группы с высоким СЛД и низким СЛД на сахарозу, добавленную в молочные продукты, приходится 39,42% и 36,07% от общего потребления сахарозы соответственно, т.е разница незначительна, однако в количественном выражении разница составляет в

среднем 15,7 г/сут. У всех девочек в группе с высоким СЛД значения ИСЛ более 7,5, а в группе с низким СЛД значения ИСЛ менее 4,8. Из-за отсутствия статистически значимых различий в структуре и качестве питания девочек различных национальностей, в группах, антитетичных по уровню СЛД, как и ожидалось, оказалось практически равное количество девочек разных национальностей, но с выраженными межгрупповыми различиями. Обращает особое внимание то, что в целом, среди всей обследованной когорты, количество девочек-подростков с низким СЛД (ИСЛ < 4,8) меньше, чем с высоким СЛД (ИСЛ > 7,5) в 2,47 раза, $p = 0,044$.

Таким образом, исследование структуры и качества питания девочек-подростков показало, что современным трендом в питании у большинства девочек-подростков, независимо от этнической принадлежности, становится формирование «сладкого» и «низкомолочного» типа питания с критически высоким уровнем содержания сахарозы и низким уровнем лактозы, что приводит к сахарозо-лактозному дисбалансу (СЛД): в рационах питания сахарозы, в особенности пересчете на суточную энергетическую ценность рациона, значительно больше верхнего физиологического уровня, а лактозы, наоборот, значительно меньше, чем должно потребляться с молочными продуктами, при условии соответствия рациона современным требованиям здорового питания.

3.2 Нарушение режима питания, как фактор риска развития сахарозо-лактозного дисбаланса в питании у девочек-подростков

Наряду с соблюдением структуры и качества питания важным условием здорового питания является соблюдение режима питания, включающий количество приемов пищи в день, время между приемами пищи, распределение пищевых продуктов по химическому составу и калорийности в течение дня, так же как Правильный режим питания способствует эффективной работе

пищеварительной системы, лучшему усвоению нутриентов и оптимальному обмену веществ. В наших исследованиях у большинства подростков из группы с высоким СЛД, наряду со структурой и качеством питания, нарушен также режим питания, как по кратности основных приемов пищи в течение дня и количеству дополнительных приемов пищи, так и времени приема пищи (таблица 12 а-г).

Таблица 12 - Количество лиц с нарушениями режима питания в группах девочек-подростков с низким и высоким СЛД, %

а) кратность приема пищи

Группы	Кратность основных приемов пищи: раз в день			
	1 раз	2 раза	3 раза	4 раза
низкий СЛД	0	20,0	63,3	16,7
высокий СЛД	0	59,5**	29,7**	10,8*

б) количество дополнительных приемов пищи между основными приемами пищи

Группы	Количество основных приемов пищи: раз в день											
	2 раза				3 раза				4 раза			
	количество дополнительных приемов пищи между основными приемами пищи: раз/день											
	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
низкий СЛД	0	3,3	6,7	10,0	46,7	10,0	6,6	0	10,0	6,7	0	0
высокий СЛД	0	9,5**	17,6**	32,4**	9,5**	6,8*	9,3*	4,1	2,7**	8,1	0	0

в) время основного приема пищи

Группы	Нарушение времени приема пищи, раз в неделю								
	не завтракают			не обедают			не ужинают		
	2-3	4-5	6-7	2-3	4-5	6-7	2-3	4-5	6-7
низкий СЛД	16,7	0	0	13,3	0	0	0	0	0
высокий СЛД	11,1*	24,3	0	4,1**	33,8	0	2,7	0	0

г) обычное время приема максимального объема пищи в течение дня

Группы	время в течение дня			
	утро	день	вечер	ночь
низкий СЛД	13,3	73,4	13,3	0
высокий СЛД	2,7**	51,4*	37,8**	8,1

Примечание: *р <0,05; ** р <0,01 - достоверность различий между группами с низким и высоким СЛД

Из полученных данных видно, что у большинства девочек (59,5%) с высоким уровнем СЛД чаще всего основной прием пищи осуществляется 2 раза

в день, при этом 4-5 дней учебной недели не завтракают 24,3 % и не обедают 33,8% девочек, а в группе с низким СЛД так часто завтрак и обед не пропускают, но все же 2-3 дня в неделю не завтракают 16,7% и не обедают 13,3%. Как известно, наиболее физиологичным для детей, включая подростков, считается не менее 3-х основных приема пищи и 1-2 дополнительных приема пищи, и чтобы наибольшая калорийность приходилась на обед. У большинства девочек-подростков, причем из обеих групп, ужин регулярный, причем у многих девочек из группы с высоким СЛД на ужин приходится наибольший по объему и калорийности прием пищи. Большинство подростков, пропустивших завтрак или обед, к обеду или ужину соответственно, испытывают чувство голода, что служит причиной частых дополнительных приемов пищи. Так, у девочек с высоким СЛД основные приемы пищи в большинстве случаев заменяются на дополнительные приемы, причем чем меньше основных приемов пищи в день, тем больше дополнительных приема (прием небольшого по объему количества пищи, преимущественно сладостей): при основном приеме пищи 3 раза/день дополнительно (2-3 раза в день) принимают пищу 13,4%, а при двухразовом – 50,0%, т.е в 3,7 раза больше ($p = 0,022$). Как показал анализ фактических рационов питания, большинство девочек-подростков из группы с высоким СЛД (81,1%) предпочитают в качестве дополнительных приемов пищи, так называемых «перекусов», сахаристые и мучные кондитерские изделия, в основном со сладкими напитками, преимущественно холодными (питьевой йогурт, соки, кока-кола, спрайт и т.д) или горячими (чай, кофе). О существенном вкладе нарушений режима питания подростками в развитие СЛД, свидетельствуют также статистически значимые корреляционные связи индекса СЛД с параметрами режима питания: средняя отрицательная связь с кратностью приема пищи ($r = -0,64$, $p < 0,05$), сильная положительная связь с количеством дополнительных приемов пищи ($r = 0,78$, $p < 0,01$ и средняя положительная связь с приемом пищи на ночь ($r = 0,50$, $p < 0,05$).

Необходимость соблюдения режима питания обусловлена важнейшей физиологической закономерностью, связанной с деятельностью организма, особенно подросткового. Регулярное питание способствует лучшему перевариванию и усваиванию пищи и является самым простым и надежным способом предупреждения заболеваний органов пищеварения, а нерегулярное питание создает дополнительную нагрузку и напряжение для организма, а также благоприятную почву для возникновения различного рода нарушений здоровья (Еременко, В. Н. и др., 2019; Коротько Г. Ф., 2020).

Таким образом, у большинства девочек-подростков из группы с высоким СЛД не соблюдается режим питания. Они неправильно распределяют приёмы пищи в течение дня. В большинстве случаев, полноценно питаюсь один или два раза в день, девочки дополнительно едят продукты с высоким содержанием сахарозы и низким уровнем лактозы. Это усугубляет ситуацию с СЛД у девочек-подростков.

3.3. Влияние сахарозо-лактозного дисбаланса в питании, температуры и условий приема пищи на ощущение сладкого вкуса и вкусовые предпочтения девочек-подростков

Вкусовая чувствительность является точным и надежным индикатором адекватности физиологических реакций организма на изменения внешней среды, а вкусовые предпочтения являются основной детерминантой формирования рациона питания и пищевого поведения человека (Цикуниб А.Д., 2011; Petty S. et al., 2020; Sobek G. et al., 2022).

Сахароза и лактоза относятся к веществам, вызывающим ощущение сладкого вкуса. Сахароза считается эталонным веществом со сладостью 1,00, а лактоза имеет относительную сладость 0,16 по сравнению с ней.

Исследования показали, что регулярное избыточное потребление сахарозы снижает вкусовую чувствительность к сладкому у девочек-

подростков, что может привести к формированию нутриционно-вкусовой и физиолого-психологической зависимости от потребления сахарозы (рис. 1).

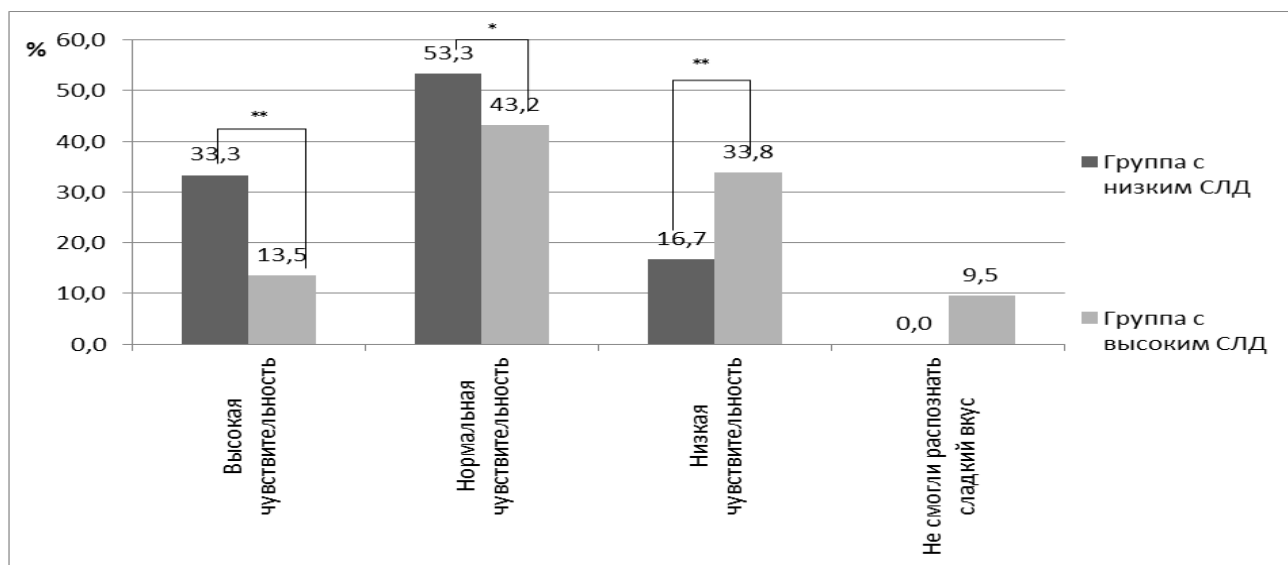


Рисунок 1 - Уровень вкусовой чувствительности к сахарозе в группах девочек с низким СЛД и высоким СЛД, %

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ - достоверность различий между группами с низким и высоким СЛД

Как видно из полученных данных антитетические по уровню потребления сахарозы и лактозы группы девочек-подростков, т.е. группы с низким и высоким СЛД, существенно различались по уровню вкусовой чувствительности к сладкому: у девочек с низким СЛД высокая и нормальная способность к распознаванию сладкого вкуса выявляется в 2,47 раза ($p=0,0038$) и 1,23 раза ($p=0,047$) чаще, и наоборот подростки из группы с высоким СЛД или в 2,02 раза чаще ($p=0,0048$) проявили низкую чувствительность к сахарозе, или не смогли распознать сладкий вкус ни в одном из представленных растворов сахарозы (9,5%). Анализ полученных данных позволил выявить закономерность: высокий СЛД в питании, ввиду существенной разницы в относительной сладости сахарозы и лактозы (сладость лактозы меньше сладости сахарозы в 6,25 раза), меняя вкусовые предпочтения, способствует формированию не только «сладкого», как было ранее показано в работах

Цикуниб А.Д. и Кайтмесовой С.Р. (2013), но и «низкомолочного» типа питания у девочек-подростков.

Исследования влияния условий приема сладкой пищи показало, что состояние натошак или не натошак и температура пищи выступают факторами, способствующими избыточному потреблению сахарозы. Так, выявлено, что состояние натошак у подростков повышает чувствительность к сладкому, а в состоянии не натошак чувствительность снижается (рисунок 2).

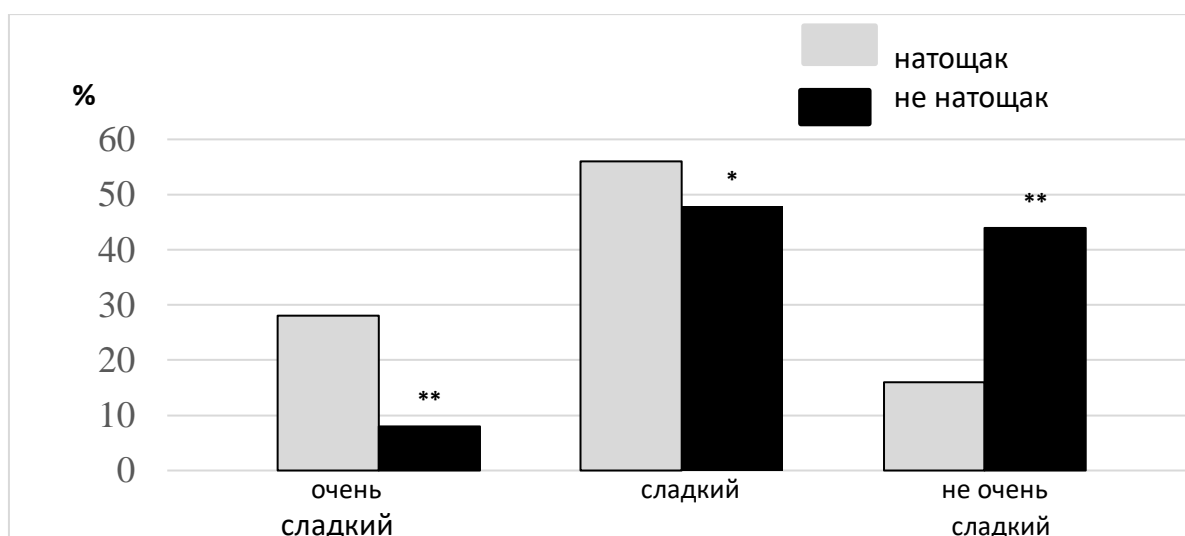


Рисунок 2 – Зависимость восприятия сладкого вкуса девочками-подростками от физиологического состояния: «натошак» и «не натошак» (количество лиц, оценивших вкус тестируемого раствора, %)

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ - достоверность различий в состоянии не натошак и состоянии натошак

Одна и та же группа девочек, продемонстрировавших при исследованиях высокую вкусовую чувствительность к сладкому, раствор сахарозы одной и той же концентрации в состоянии натошак в сравнении с состоянием не натошак в 3,50 раза большим количеством участниц оценили как «очень сладкий» (28,0% против 8,0%, $p=0,0048$) и в 1,17 раза больше как «сладкий» (56,0%, $p=0,043$), и, наоборот, в состоянии не натошак в сравнении с состоянием натошак в 2,75 раза большим количеством участниц оценили как «не очень сладкий» (16,0% против 44,0%, $p=0,0044$).

Как было отмечено ранее, большинство девочек-подростков предпочитают в качестве дополнительных приемов пищи вместе с кондитерскими изделиями, как сахаристыми, так и мучными, потреблять в основном сладкие напитки, преимущественно холодные (питьевой йогурт, соки, кока-кола, спрайт) или горячие (чай, кофе). Исследования показали зависимость интенсивности восприятия сладкого вкуса от температуры (рисунок 3).

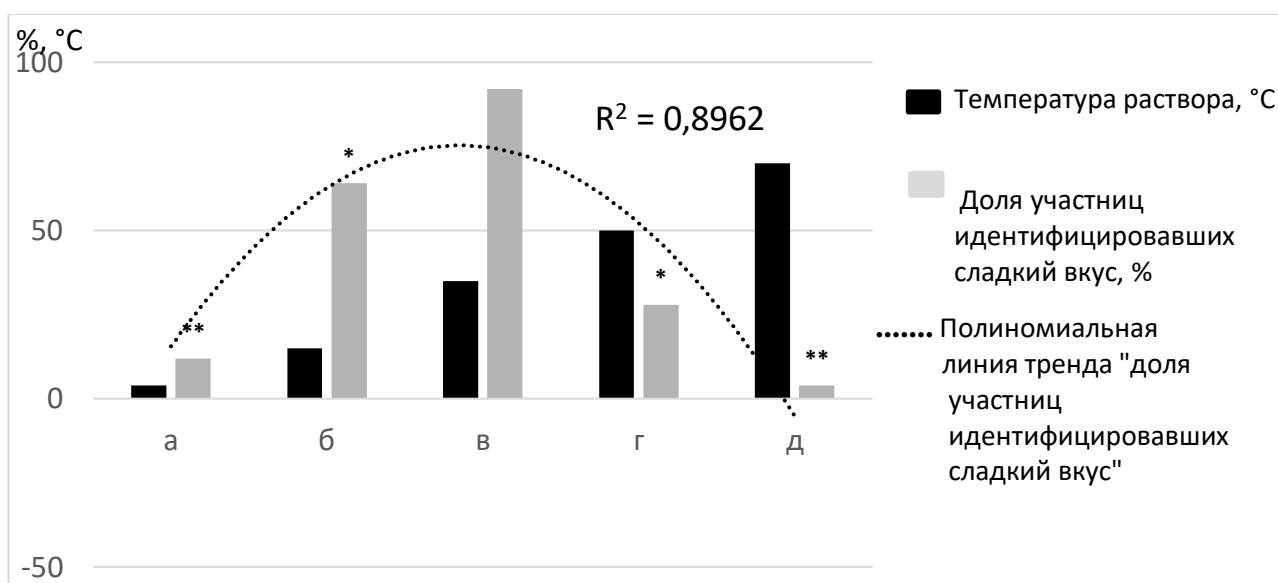


Рисунок 3. - Зависимость восприятия сладкого вкуса девочками-подростками от температуры тестируемого раствора

Примечание: * $p < 0,05$ - достоверность различий в восприятии вкуса при сравнении температуры тестируемого раствора (в) $35 \pm 3,0^\circ\text{C}$ с (б) $16 \pm 1,0^\circ\text{C}$ и (г) $50 \pm 3,0^\circ\text{C}$; ** $p < 0,01$ - достоверность различий при сравнении температуры тестируемого раствора (в) $35 \pm 3,0^\circ\text{C}$ с (а) $4 \pm 1,0^\circ\text{C}$ и (д) $70 \pm 3,0^\circ\text{C}$.

Так, при температуре $4 \pm 1,0^\circ\text{C}$ (температура холодильника) вкус тестируемого раствора сахарозы почти не ощущается (всего 12,0% участниц идентифицировали сладкий вкус), а при повышении температуры до $15 \pm 2,0^\circ\text{C}$ восприятие сладкого вкуса повышается (сладкий вкус идентифицировали 64,0% участниц), с наилучшим восприятием вкуса при температуре раствора $35 \pm 3,0^\circ\text{C}$ (сладкий вкус идентифицировали 92,0% участниц), а в горячем растворе сахарозы ($70 \pm 3,0^\circ\text{C}$) той же концентрации только 4,0% участниц смогли

идентифицировать сладкий вкус. Выявлен биологический эффект влияния низких и высоких температур на вкусовую чувствительность к сладкому: зависимость вкусовой чувствительности к сладкому от температуры носит характер колоколообразной кривой с максимумом при температуре тестируемого раствора $35\pm 3,0^{\circ}\text{C}$ и минимумами при $4\pm 1,0^{\circ}\text{C}$ и $70\pm 3,0^{\circ}\text{C}$.

Таким образом, данные густометрии и результаты анализа пищевых привычек показывают, что высокий СЛД снижает у девочек-подростков вкусовую чувствительность к сладкому, способствуя формированию у подростков нутриционно-вкусовой и физиолого-психологической зависимости от потребления сахарозы: большинство девочек, у которых содержание сахарозы в рационе питания не превышает физиологической нормы, проявляют высокую и нормальную способность к распознаванию сладкого вкуса, и, наоборот, подростки, проявившие низкую чувствительность к сахарозе или не смогли распознать сладкий вкус ни в одном из представленных растворов сахарозы, любят и регулярно потребляют много сладкого. Состояние не натошак, а также низкие и высокие температуры понижают вкусовую чувствительность к сладкому.

На основании выше изложенного можно заключить, что отказ от потребления экстремально холодных и горячих сладких напитков, способствующих избыточному потреблению сахарозы, а также соблюдение кратности и времени приема пищи подростками в соответствии с физиологическими нормами и, как следствие, сокращение количества дополнительных приемов пищи позволит снизить уровень потребления сахарозы и риск развития СЛД в питании.

ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ САХАРОЗО-ЛАКТОЗНОГО ДИСБАЛАНСА В ПИТАНИИ НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ

4.1. Характеристика циркадианной регулярности биоритма кишечника у девочек-подростков при сахарозо-лактозном дисбалансе в питании

Суточный биоритм эвакуаторной функции кишечника является одним из базисных элементов циркадианной активности организма, нарушение которого сопровождается запорами, приводящими к эндогенной интоксикации, что нарушает оптимальное функционирование всего организма, ухудшает здоровье и снижает качество жизни (Эрдес, С. И. и др., 2016; Мельникова И. Ю. и др., 2020). В профилактике и лечении запоров у детей и подростков существенная роль придается оптимизации питания, в первую очередь направленное на повышение содержания пищевых волокон (Тутельян, В. А. и др., 2008), однако, в риске развития брадиэнтерий недооценивается роль других нутрициологических факторов, в частности, уровня потребления дисахаридов, таких как лактоза и сахароза.

У девочек-подростков с разными уровнями потребления сахарозы и лактозы выявлены существенные различия в циркадианной регулярности кишечного ритма. Так, сравнительный анализ полученных данных, представленных в таблица 13 показывает, что в группе девочек с низким СЛД в 3,26 раза чаще ($p=0,014$) преобладает нормальный биоритм эвакуаторной функции кишечника (73,9% против 22,7% в группе с высоким СЛД), а в группе с высоким СЛД чаще выявляются нарушения циркадианного ритма кишечника легкой стадии (27,3% против 13,1%), умеренной (20,5 % против 6,3%) и тяжелой (6,8% против 0%).

Таблица 13 - Регулярность ритма эвакуаторной функции кишечника у девочек-подростков с разными уровнями СЛД (количество подростков, указавших данный вариант, %) и уровень потребления ПВ (г/сут).

Показатели	низкий СЛД	высокий СЛД
Обычный момент реализации кишечного ритма в течение суток:		
А) утро	78,3	15,9**
Б) день	13,0	56,8*
В) вечер	0	9,1
Г) ночь	0	0
Д) не всегда одинаково, когда как	8,7	18,2*
Кратность эвакуаторной функции кишечника (раз в день).		
А) 3	8,7	0
Б) 2	21,7	0
В) 1	43,5	27,3*
Г) 0	0	0
Д) не всегда одинаково, когда как	26,1	72,7*
Обычное время, на которое приходится максимальное опорожнение кишечника, сопровождаемое чувством удовлетворения и облегчения.		
А) от 06:00 до 12:00	87,0	18,2**
Б) от 12:00 до 24:00	13,0	81,8**
Число реализаций эвакуаторной функции кишечника за 7 дней одной недели.		
А) 7 и более раз в неделю	73,9	22,7*
Б) 5–6 раз в неделю	13,1	27,3
В) 3–4 раза в неделю	6,3	20,5*
Г) 1–2 раза в неделю	0	6,8
Д) не всегда одинаково, когда как	8,7	22,7*
Уровень потребления ПВ, г/сут	16,6±4,52	4,4±1,33

Примечание: *р <0,05; ** р <0,01 - достоверность различий между группами с низким и высоким СЛД

Полученные данные показывают, что у девочек с высоким СЛД в 4,78 раза чаще ($p = 0,014$) встречается нарушение околосуточного режима работы кишечника. Оно проявляется сдвигом акрофазы циркадианного ритма эвакуаторной функции кишечника вправо от оптимального утреннего периода к послеполуденному. Это значит, что почти у всех девочек-подростков с регулярным стулом опорожнение кишечника происходит утром. А у тех, кто не имеет ежедневного стула, дефекация чаще всего происходит днём или вечером. Это соотносится с данными К. А. Шемеровского за 2010 и 2018 годы и

соответствует его принципу: «Чем раньше дефекация — тем реже констипация». По нашим данным, в основе распространённости среди девочек-подростков с высоким СЛД нарушений биоритма эвакуаторной функции кишечника разной степени выраженности, в том числе относимые к запорам, лежат так же целый ряд нутрициолого-биохимических и физиологических механизмов.

Во-первых, у большинства подростков с высоким СЛД, наряду со структурой нарушен режим питания, как по кратности, так и времени приема пищи (см. таблица 12 главы 3.2), что оказывает существенное влияние на эффективность функционирования пищеварительной системы организма, нарушая, в первую очередь, эвакуаторную функцию кишечника.

Во-вторых, девочки-подростки из группы с высоким СЛД в 2,87 раза чаще ($p=0,040$) как причину отсутствия утренней дефекации отмечают, что «не успевают, так как торопятся в школу (65,9%) и/или поздно просыпаются (34,1%)». Первая причина вызвана тем, что на акт дефекации им обычно требуется более продолжительное время, а в этом возрасте на утренние сборы, особенно у девочек, тратиться больше времени, а вторая — нарушениями не только режима питания, но и режима дня в целом: поздно едят, поздно ложатся, поздно встают.

В-третьих, как видно из таблицы 13, у девочек с низким СЛД на 17,0% содержание пищевых волокон в рационах ниже рекомендуемых величин, а в группе с высоким СЛД - на 78,0%, что больше в 4,6 раза ($p=0,012$). Между уровнями содержания в рационах питания дисахаридов с одной стороны, и пищевых волокон с другой стороны, выявляется достоверная ($p<0,01$) корреляционная зависимость с высоким уровнем потребления сахарозы сильная обратная ($r = -0,87$), а с низким уровнем потребления лактозы - средняя прямая ($r = 0,65$). Общеизвестно, что физиологическая значимость недостатка пищевых волокон в риске развития брадиэнтерий связана с нарушением перистальтики кишечника. Можно предположить, что на фоне низкого уровня потребления

клетчатки нарушается двигательная активность толстого кишечника и ректоанальной зоны, которые усугубляются подавлением позывов к дефекации, как часто происходит в утреннее время у большинства девочек-подростков.

В-четвертых, подростки из группы СЛД (в) хуже владеют знаниями об оптимальном времени и нормальной кратности эвакуаторной функции кишечника в сутки (таблица 14).

Таблица 14 - Уровень знаний девочек-подростков из разных групп о нормальной регулярности кишечного ритма, %

Нормальные физиологические показатели эвакуаторной функции кишечника в сутки:	низкий СЛД	высокий СЛД
<i>а) нормальное время реализации эвакуаторной функции кишечника:</i>		
А) утро	65,1	15,9**
Б) день	13,1	65,9**
В) вечер	0	4,5
Г) по необходимости (позыв)	21,8	13,7
<i>б) нормальное число реализаций эвакуаторной функции кишечника за 7 дней одной недели:</i>		
7 и более раз в неделю	69,6	34,2*
5–6 раз в неделю	13,0	20,5
3–4 раза в неделю	8,7	15,9*
1–2 раза в неделю	0	0
затрудняюсь ответить	8,7	36,3**

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ - достоверность различий между группами с низким и высоким СЛД

В сравнении с девочками из группы с СЛД(н) они как нормальное время реализации эвакуаторной функции кишечника в 5,37 раза чаще назвали «день и вечер» и, как нормальное число реализаций эвакуаторной функции кишечника в течение недели, они чаще в 1,83 раза и в 4,17 раза назвали 3–4 раза в неделю или затруднились ответить, т.е девочки-подростки из группы с высоким СЛД как за физиологическую норму указали значения практически близкие к показаниям собственного биоритма, что, также может выступить одной из

причин, приводящих к отсутствию мотивации соблюдения нормальной регулярности суточного ритма эвакуаторной функции кишечника.

По симптомам, часто сопутствующим констипации и снижающим качество жизни, между антитетичными по СЛД группами, выявлены существенные различия: у девочек из группы с высоким СЛД выявляются чаще такие показатели как «сухость кожи» в 9,5 раза ($p = 0,006$), «ломкость ногтей» - в 3,4 раза ($p = 0,012$), «раздражительность» - в 1,9 раза ($p = 0,044$), «снижение работоспособности» - в 3,1 раза ($p = 0,010$), «нарушение сна и головные боли» - в 1,7 раза ($p = 0,044$) (рисунок 4).

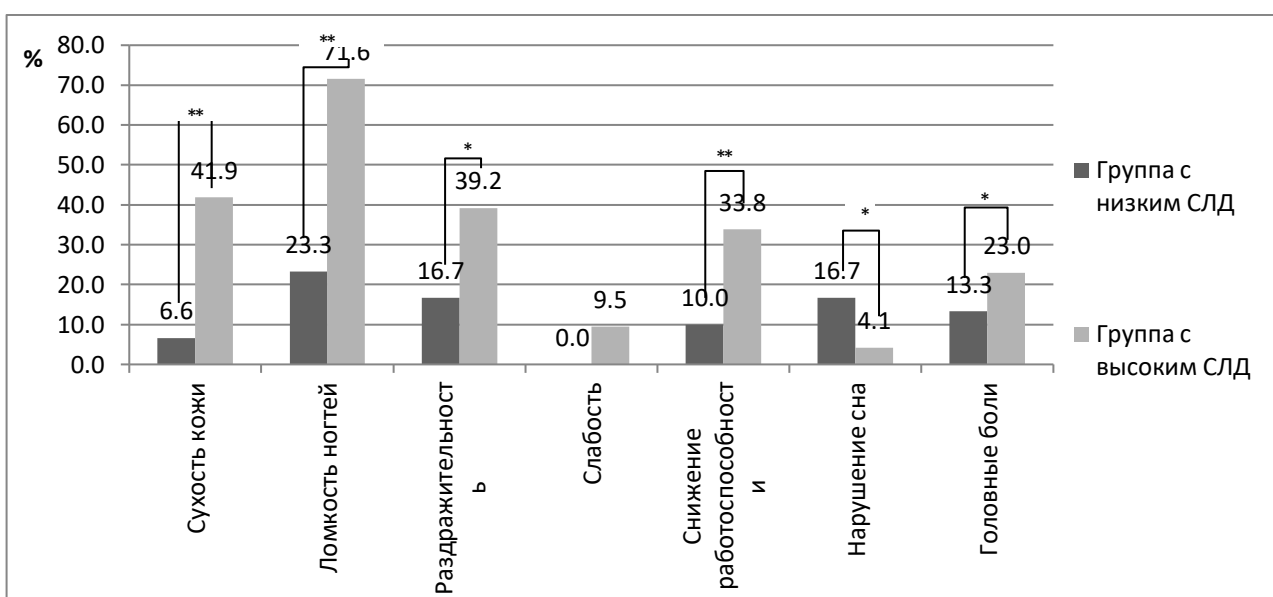


Рисунок 4 - Основные параметры качества жизни в группах девочек с низким СЛД и высоким СЛД, %

Примечание: *- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$ - достоверность различий между группами с низким и высоким СЛД.

Общая распространенность параметров, снижающих качество жизни, в группе СЛД(н) составила 12,37%, а в группе СЛД(в)- 31,87%, что в 2,58 раза больше ($p=0,022$).

Таким образом было установлено, что у девочек-подростков с высоким СЛД в питании чаще выявляются нарушения циркадианного ритма кишечника различной интенсивности, в том числе тяжелая стадия брадиэнтерий, а также

нарушение околосоточного режима функционирования кишечника в виде сдвига акрофазы циркадианного ритма эвакуаторной функции кишечника вправо от оптимального утреннего периода в пессимальный послеполуденный период. Полученные результаты позволяют заключить, что высокий СЛД выступает риском нарушения циркадианной регулярности кишечного ритма и развития брадиэнтерий.

4.2. Влияние сахарозо-лактозного дисбаланса в питании на обеспеченность кальцием и распространенность симптомов недостаточности кальция у девочек-подростков

Обеспечение кальциевого гомеостаза является одной из наиболее сложных метаболических процессов организма человека, нарушения которого, особенно в детском и подростковом возрасте, проявляются многочисленными изменениями метаболических процессов, касающихся практически всех систем организма, в первую очередь опорно-двигательной, нервно-мышечной, сердечно-сосудистой, кровеносной, покровной, которые трудно восстановить в более поздние периоды жизни (Волкова, Л. Ю., 2011; Мансурова, Г. Ш. И др., 2020; Prince, R. L., 2010).

Сложная система реакций организма человека, которая направлена на поддержание кальциевого гомеостаза (по данным Северина Е. С., 2019; Мансуровой Г. Ш. и др., 2020; Батурина А. К. и др., 2022; Ageco V. et al., 2015), а также значительные нарушения в структуре и качестве питания подростков, которые меняют макро- и микронутриентный профиль рациона по сравнению с физиологическими нормами, делают актуальным поиск и обоснование нутрициологических факторов, оказывающих значительное влияние на биодоступность кальция.

Являясь эссенциальным нутриентом, кальций обязательно должен поступать с пищей, но при этом кальций, содержащийся в большинстве

пищевых продуктов плохо всасывается в кишечнике. Как было отмечено ранее, оптимальными источниками кальция являются молочные продукты, такие как молоко, йогурт, кефир, творог, простокваша, ряженка, сыры и др., т. к. кальций в них содержится в легкоусвояемой для организма форме.

Как показали наши расчеты, что при потреблении разнообразных молочных продуктов в соответствии с современными требованиям здорового питания, доля их вклада в обеспечении суточной потребности девочек-подростков в кальции должна составить около 45,0 % или в среднем 540 мг/сут (эту величину мы обозначили как «оптимальный уровень потребления молочного кальция»). Однако, как было обсуждено ранее, ежедневное потребление подростками молока, кефира и йогурта вместе взятых ниже рекомендуемых значений в 1,94 раза, при этом на долю молока приходится 28,8%, а среднесуточное потребление сыра и творога, отличающихся наибольшим содержанием кальция в 1,56 раза и 2,84 раза соответственно ниже рекомендуемых значений.

Избыточное потребление продуктов, содержащих сахарозу, и недостаточное потребление молока и молочных продуктов не только приводят к нарушению баланса между потреблением сахарозы и лактозы, но и вызывают снижение потребления общего кальция, в том числе кальция из молочных продуктов (таблица 15).

Таблица 15 - Уровни потребления (а) дисахаридов и (б) кальция общего и кальция молочного девочками – подростками, антитетичными по уровню СЛД в питании (количество лиц в группе, %)

Показатели	низкий СЛД	высокий СЛД
Потребление кальция (общего), мг/сут	775,4±98,08	589,6±30,25*
Потребление молочного кальция, мг/сут	326,0±37,85	194,7±32,72**

Примечание: *p <0,05;** p <0,01 - достоверность различий между группами с низким и высоким СЛД

У подростков из группы с высоким СЛД, в сравнении с группой с низким СЛД, содержание общего кальция в рационах питания ниже в 1,32 раза ($p = 0,043$), что в свою очередь в 2,04 раза меньше физиологической нормы, а кальция молочного в 1,67 раза ($p = 0,0085$), что меньше в 2,77 раза современных требований здорового питания.

Корреляционный анализ показал, что существует следующая закономерность: чем больше сахарозы и меньше лактозы в рационе питания, тем ниже уровень потребления кальция - как общего, так и молочного (таблица 16).

Таблица 16 – Корреляционные связи между уровнями потребления дисахаридов и кальция

Показатели	Коэффициент корреляции, r	
	кальций общий, мг/сут	кальций молочный, мг/сут
сахароза, г/сут	-0,72 $p < 0,05$	-0,63 $p < 0,05$
лактоза, г/сут	0,59 $p < 0,05$	0,78 $p < 0,01$
сахароза/ лактоза	-0,82 $p < 0,01$	-0,95 $p < 0,01$

В группах, сформированных по уровню РНПС_{мол} в составе естественного фона питания и уровню СЛД выявлены существенные различия в распространенности симптомов недостаточности кальция. Так, как видно из таблица 17, в группе НН в сравнении с группами НУ, УУ, УВ и ВВ распространенность симптомов недостаточности кальция меньше в 1,82 раза ($p = 0,040$), 3,45 раза ($p = 0,022$), 5,59 раза ($p = 0,010$) и 8,34 раза ($p = 0,009$) соответственно; в группе НН такие симптомы, как «внезапное сердцебиение, сопровождающееся неприятными ощущениями или страхом», «спонтанно возникающие ощущения жжения и онемения в зоне вокруг рта», «шишки на большом пальце» и «сколиоз» не выявлены; также, девочки из группы НН в сравнении с группами НУ, УУ, УВ, ВВ реже в 1,67 раза ($p=0,042$), в 2,0 раза ($p=0,040$), в 3,03 раза ($p=0,040$) и в 3,58 раза ($p = 0,012$) соответственно отмечают у себя «изменение осанки в худшую сторону»; их реже, чем в

группах НУ, УУ, УВ и ВВ в 1,66 раза ($p = 0,044$), в 2,50 раза ($p = 0,044$), в 4,55 раза ($p = 0,012$) и в 5,86 раза ($p = 0,010$) беспокоят «судороги в ногах», а также в 1,66 раза ($p = 0,044$), в 3,00 раза ($p = 0,042$), в 5,11 раза ($p = 0,014$) и в 5,61 ($p=0,008$) раза «покалывания в руках и ногах»; у девочек-подростков во всех группах, кроме НН, отмечаются «периодические боли в костях и коленях».

Таблица 17 – Распространенность симптомов недостаточности кальция у девочек-подростков в условных группах (количество подростков, выбравших вариант «да», %)

Симптомы недостаточности кальция	группы				
	НН	НУ	УУ	УВ	ВВ
	ИСЛ				
	<4,8	<4,8	4,8-7,4	4,8-7,4	> 7,4
	обеспеченность молочным кальцием, мг/сут				
> 450	> 450	370- 450	370- 450	<370	
а) спонтанно возникающие ощущения жжения и онемения в зоне вокруг рта	0	0	8,0	13,6	28,6
б) внезапное сердцебиение, сопровождающееся неприятными ощущениями или страхом	0	0	4,0	9,1	14,3
в) кожа недостаточно упруга или выглядит нездоровой	0,0	0	8,0	18,2	22,5
г) беспокоят судороги в ногах	8,0	13,3*	20,0*	36,4**	46,9**
д) часто затекают мышцы спины и нижних конечностей	4,0	6,7	20,0*	27,3*	36,7**
ж) покалывание в руках и ногах	8,0	13,3*	24,0*	40,9**	44,9**
и) периодические боли в костях и коленях	0	6,7	8,0	9,1	22,5
к) ногти стали слишком ломкими?	8,0	13,3	20,0*	31,8*	49,0**
л) волосы стали тусклыми и секутся	4,0	6,7	8,0	9,1	28,6*
м) появились шишки на большом пальце	0	0	4,0	4,6	8,2
н) осанка изменилась в худшую сторону	12,0	20,0*	24,0*	36,4*	42,9**
п) имеется сколиоз	0	0	4,0	9,1	22,5
кол-во баллов, всего	11	12	38	54	180
средний балл	0,44	0,80*	1,52*	2,46**	3,67**

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ – достоверность различий групп НУ, УУ, УВ и ВВ с группой НН

Сравнительный анализ данных показывает, что наибольший уровень распространенности симптомов недостаточности кальция выявляется среди подростков с высоким РНПСa_{мол} в сочетании с умеренным СЛД (группа УВ) и подростков с высоким РНПСa_{мол} в сочетании с высоким СЛД (группа ВВ). Аргументом в пользу того, что высокий СЛД усугубляет распространенность и выраженность симптомов недостаточной обеспеченности организма подростков кальцием выступает то, что в группе НУ в сравнении с группой НН и в группе УВ в сравнении с группой УУ, при одинаковых уровнях недостаточного потребления Ca_{мол}, но высоком СЛД, распространенность симптомов больше в 1,82 ($p = 0,044$) и 1,62 ($p = 0,043$) раза соответственно.

Корреляционный анализ содержания кальция и дисахаридов в рационе питания и распространённости симптомов нехватки кальция показал наличие статистически значимых связей разной силы между всеми сравниваемыми параметрами (см. таблицу 18).

Таблица 18 - Сетка корреляционных зависимостей между симптомами недостаточности кальция и нутрициологическими факторами

Показатель	Коэффициент корреляции с уровнем потребления, г		
	кальция молочного, мг/сут	лактозы, г/сут	сахарозы, г/сут
Физиологические проявления, баллы	-0,75 $p < 0,05$	-0,72 $p < 0,05$	0,76; $p < 0,05$

Так, обнаружены сильные отрицательные корреляционные связи между уровнем потребления молочного кальция и лактозы с общими симптомами недостаточности кальция, которые являются статистически значимыми при $p = 0,040$ и $p = 0,044$ соответственно, и, наоборот, выявлена статистически значимая ($p = 0,042$) сильная положительная корреляционная связь между уровнем потребления сахарозы и симптомами недостаточности кальция.

Из полученных данных о более высокой распространенности симптомов недостаточности кальция среди подростков с

умеренным РНПС_{мол}|умеренным СЛД (группа УУ) и высоким РНПС_{мол}|высоким СЛД (группа ВВ), чем среди подростков с низким РНПС_{мол}|низким СЛД (группа НН), а также большая их выраженность в группах с близкими значениями уровня потребления кальция, но более высокими значениями СЛД (группы НУ и УВ), и высокий уровень их корреляции как с уровнем потребления молочного кальция, так и дисахаридов, можно заключить, что низкий уровень потребления кальция усугубляется снижением его усвояемости в связи с СЛД.

По результатам экспресс-оценки метаболизма кальция в организме, нормальная кальциурия, свидетельствующая о нормальном уровне кальция в крови, выявлена у большинства девочек-подростков во всех группах (в интервале 86,4-100%), без статистически значимых различий между группами ($p > 0,05$) (рисунок 6).

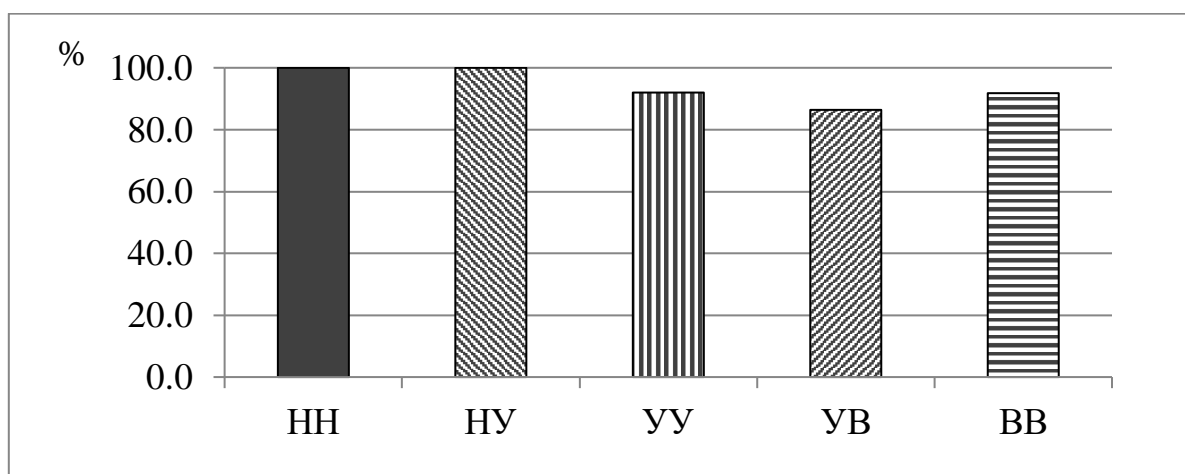


Рисунок 6 - Количество девочек-подростков с нормальной кальциурией в группах, %.

Примечание: достоверность различий групп НУ, УУ, УВ, ВВ с группой НН $p > 0,05$

Результаты, полученные при исследовании кальцийурии у девочек-подростков, могут служить подтверждением известного факта (Волкова, Л.Ю., 2011; А.К. Батурич и др., . 2022; Prince, R.L., 2010), что уровень общего кальция в крови, благодаря регуляторным механизмам, даже в условиях недостаточного потребления кальция с пищей, поддерживается на уровне нормальных значений, и в первую очередь, за счет высвобождения кальция из костей, о чем

свидетельствует высокая распространенность среди девочек с высоким СЛД и высоким риском недостаточного потребления кальция негативных проявлений со стороны костной ткани, такие как периодические боли в костях и коленях, изменение осанки в худшую сторону и даже сколиоз.

Таким образом, результаты исследования позволяют предположить, что высокое СЛД в питании не только приводит к снижению потребления кальция — как общего, так и молочного, который характеризуется наибольшей биодоступностью. Но также оно существенно ухудшает усвоение кальция, нарушает кальциевый гомеостаз и увеличивает распространённость физиологических проявлений нехватки кальция среди девочек-подростков.

4.3. Распространенность кариеса и биохимические параметры слюны у девочек-подростков с разным уровнем сахарозо-лактозного дисбаланса в питании

Кариес относится к одним из наиболее распространенных неинфекционных хронических заболеваний детей и подростков, важнейшим фактором риска развития которого является нарушение структуры и качества питания. Изучение и доказательство связи между обеспеченностью отдельными питательными веществами и кариесом, а также разработка диетических рекомендаций для его профилактики, особенно для детей и подростков, является актуальной проблемой. В этом контексте особый интерес представляют результаты исследований, полученные нами при изучении распространенности и интенсивности кариеса, а также особенностей гомеостатических показателей ротовой жидкости у девочек-подростков с разным уровнем сахарозо-лактозного дисбаланса в питании.

Наши исследования показали существенные различия в распространенности и интенсивности кариеса в группах девочек-подростков, антитетичных по уровню СЛД. Так, у девочек-подростков из группы с высоким СЛД в 4,53 раза ($p=0,0044$) и в 8,32 раза ($p=0,0024$) выше

распространенность и интенсивность кариеса, чем у подростков с низким СЛД. При этом, в структуре кариеса у девочек с низким СЛД в питании 100 % приходится на очень низкую и низкую интенсивность кариеса, а у девочек с высоким СЛД в питании 42,3% приходится на высокую и очень высокую интенсивность кариеса (таблица 19).

Таблица 19 – Распространенность и интенсивность кариеса в группах девочек-подростков с низким СЛД и высоким СЛД

Показатели	низкий СЛД	высокий СЛД	p
Распространенность кариеса, %	16,7	75,7	0,0044
Индекс КПУз, (К+П+У)	0,44 (0,27+0,17+0)	3,66 (2,02+1,53+0,11)	0,0024
Интенсивность кариеса зубов по критериям ВОЗ (удельный вес в структуре кариеса, %)			
- очень низкий	80	10,7	0,0044
- низкий	20	26,7	0,0520
- средний	-	21,3	
- высокий	-	30,6	
- очень высокий	-	10,7	

Как показал логистический регрессионный анализ, вероятность развития кариеса значительно увеличивают такие факторы, как потребление сахарозы более 50 г/сут (ОШ = 6,86, 95% ДИ = 1,9 – 24,6), в особенности в пересчете на калорийность рациона более 10 % ЭЦ (ОШ = 8,5, 95% ДИ = 2,4 -30,6), потребление лактозы менее 7,0 г/сут (ОШ = 6,72, 95% ДИ = 1,5 – 30,6) и молочного кальция менее 150 мг/сут (ОШ = 5,92, 95% ДИ = 1,3-27,1). Вероятность развития кариеса возрастает так же при высокой частоте (более 3 раз/день) дополнительных приемов пищи (ОШ = 4,88, 95% ДИ = 1,4 – 17,6) и потреблении пищи ночью (ОШ = 4,32, 95% ДИ = 1,9 – 15,7).

Исследование биохимических параметров смешанной слюны в подгруппах девочек-подростков с низким СЛД и отсутствием кариеса (СЛД_(н)|К₍₋₎) и высоким СЛД и наличием кариеса (СЛД_(в)|К₍₊₎) показало существенные различия в гомеостатических параметрах ротовой жидкости (таблица 20).

Таблица 20 – Биохимические показатели ротовой жидкости девочек-подростков в подгруппах, (Ме [25; 75]).

Показатели	СЛД(н) К(-)	СЛД(в) К(+)	p
СС, мл/мин	0,52 [0,44; 0,55]	0,28 [0,19; 0,31]	0,014
ПНС, мн/м	54,06 [52,55; 56,08]	43,41 [46,51; 48,47]	0,049
ВС, отн.ед	1,56 [1,25; 2,16]	2,82 [2,26; 3,05]	0,044
pH, ед	7,23 [7,13; 7,31]	6,38 [5,91; 6,58]	0,040
Буферная емкость слюны по кислоте, мМоль·экв/л	8,09 [7,69; 8,59]	6,39 [5,87; 6,80]	0,019
Лактат, ммоль/л	0,24 [0,22; 0,26]	0,43 [0,38; 0,48]	0,012
Кальций общий, ммоль/л	2,49 [2,42; 2,73]	2,24 [2,08; 2,50]	0,361
Ca ²⁺ , ммоль/л	1,17 [1,10; 1,20]	1,39 [1,31; 1,42]	0,022
С _{связан} : С _{свободн}	1:1,16	1:1,44	0,044
МПС, баллы; МПС, оценка	3,85 [3,60; 4,10] высокий	2,29 [2,19; 2,32] удовлетворительный	0,025

Так, у подростков из подгруппы СЛД(в)|К(+) в сравнении с подгруппой СЛД(н)|К(-) достоверно снижены СС в 1,86 раза ($p=0,014$), ПНС - в 1,25 раза ($p=0,049$), pH – в 1,13 раза ($p=0,040$) и буферная емкость слюны по кислоте в 1,27 раза ($p=0,019$), а вязкость слюны и содержание лактата повышены в 1,81 раза ($p=0,044$) и 1,79 раза ($p=0,012$) соответственно. Интересные результаты получены по содержанию общего кальция и его фракций и минерализующему потенциалу слюны. Несмотря на то, что в подгруппе СЛД(н)|К(-) показатели выше, достоверных различий по содержанию общего кальция в слюне не выявлено ($p>0,05$), однако фракционный состав существенно различается: в подгруппе СЛД(н)|К(-) более оптимальное соотношение С_{связан}: С_{свободн} ($p=0,022$), что, видимо, в риске развития кариеса важнее общего баланса кальция. МПС, непосредственно связанный с содержанием в слюне ионов кальция у девочек из подгруппы СЛД(н)|К(-) в 1,68 раза выше ($p=0,025$), чем в подгруппе СЛД(в)|К(+).

О существенном вкладе высокого СЛД в питании в нарушение гомеостатических показателей полости рта, приведших в итоге к развитию

кариеса у 75,7% девочек-подростков в группе СЛД(в), свидетельствуют также статистически значимые корреляционные связи разной направленности и интенсивности между содержанием в рационах питания дисахаридов с биохимическими показателями слюны (таблица 21).

Таблица 21 - Сетка корреляционных зависимостей между содержанием в рационах питания дисахаридов и биохимическими показателями ротовой жидкости

Показатели	Коэффициент корреляции, r	
	уровень потребления сахарозы, г/сут	уровень потребления лактозы, г/сут
Индекс КПУз	0,80, p<0,01	- 0,78, p<0,01
СС, мл/мин	- 0,95, p<0,01	0,93, p<0,01
ПНС, мн/м	- 0,64, p<0,05	0,38, p>0,05
ВС, отн.ед	0,85, p<0,01	- 0,75, p<0,01
pH, ед	- 0,74, p<0,05	0,54, p<0,05
Буферная емкость слюны по кислоте, мМоль·экв/л	0,39, p>0,05	0,88, p<0,01
Лактат, ммоль/л	0,79, p<0,05	0,33, p>0,05
Кальций общий, ммоль/л	- 0,68, p<0,05	0,63, p<0,05
Ca ²⁺ , ммоль/л	0,78, p<0,05	- 0,75, p<0,05
МПС, баллы	- 0,92, p<0,01	0,95, p<0,01

Выявлена статистически значимая сильная положительная связь между уровнем потребления сахарозы с индексом КПУз, ВС, лактатом, Ca²⁺ и сильная отрицательная с pH, а также средняя отрицательная связь с ПНС и Ca_{общ.} и, наоборот, статистически значимая сильная отрицательная связь уровня потребления лактозы с индексом КПУз, ВС и Ca²⁺ и сильная положительная связь с буферной емкостью слюны по кислоте, а так же средняя положительная связь с pH и Ca_{общ.} СС и МПС показали сильные статистически значимые (p<0,01) корреляционные связи разной направленности с уровнями потребления сахарозы и лактозы. Выявленные корреляционные связи умеренной силы между уровнем потребления сахарозы и буферной емкостью

слюны по кислоте, а также между уровнем потребления лактозы и содержанием лактата в слюне и ПНС были статистически незначимы.

Таким образом, исследования показывают, что существенные различия в распространенности и интенсивности кариеса в группах девочек-подростков, антитетичных по уровню СЛД, обусловлены значительным увеличением вероятности развития кариеса как из-за высокого уровня потребления сахарозы, так и низкого уровня потребления лактозы. При высоком СЛД в питании формируется последовательность взаимосвязанных и взаимообусловленных событий, приводящих к нарушению гомеостатических показателей полости рта и развитию кариеса: повышение ВС приводит к снижению СС и ПНС, что приводит к повышению концентрации лактата и уменьшению буферной емкости слюны по кислоте и, соответственно, снижению рН, в результате чего нарушается соотношение свободных и связанных форм кальция, что, в конечном итоге, приводит к нарушению равновесия процессов деминерализации и реминерализации эмали и развитию кариеса.

4.4. Влияние сахарозо-лактозного дисбаланса в питании на ИМТ и адаптационный потенциал системы кровообращения девочек-подростков

Чрезмерный вес и ожирение среди детей и подростков становятся глобальной проблемой, так как во взрослом возрасте повышают риск возникновения множества соматических заболеваний, включая сахарный диабет второго типа, болезни сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательной системы и другие (Безрукова Д. А. и др., 2017; Augustin L. S. A. et al. 2015; Khan T. A. et al. 2016; Abarca-Gómez L. et al. 2017). Большинство авторов связывают рост случаев ожирения среди детей и подростков с проблемами питания. В этот период развития организма значительно меняются физиологические потребности в основных питательных веществах, поэтому важно найти нутрициологические маркеры, которые

связаны со снижением функциональных возможностей организма подростка, избыточным весом и риском развития ожирения (Хамраева Ф. М., 2020; Те Morenga L. et al., 2021).

Сравнительный анализ полученных данных показывает, что в группе девочек-подростков с высоким СЛД в питании, в сравнении с группой с низким СЛД, средние значения ИМТ в 1,4 раза выше ($p=0,044$), выявляются как повышенная - у 31,1%, так избыточная масса тела - у 2,7%, характеризующаяся как первая ступень ожирения (таблица 22).

Таблица 22 - Показатели ИМТ у девочек-подростков с различными уровнями СЛД в питании.

Показатель	низкий СЛД	высокий СЛД
Рост, см	159,6±3,8	154,6±4,9*
Вес, кг	55,2±3,1	65,9±4,12*
ИМТ, кг / м ²	19,7±1,6	27,6±3,1*
Оценка ИМТ по соответствию массы тела росту, %:		
нормальный	93,3	66,2**
незначительный недобор	6,7	0,0
немного повышенный	0,0	31,1
избыточный вес (первая степень ожирения)	0,0	2,7

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ - достоверность различий между группами с низким и высоким СЛД

Наши исследования не только подтвердили связь между избыточным весом и употреблением сахарозы, чему посвящено ряд работ (Безрукова Д. А. и др., 2017; Magriplis E., et al. 2021), но и продемонстрировали, что СЛД увеличивает риск развития избыточной массы тела у подростков. Это связано не только с высоким содержанием сахарозы в рационе, но и с низким уровнем потребления лактозы, которая, в отличие от сахарозы, способствует здоровому весу благодаря низкому гликемическому индексу и образованию короткоцепочечных жирных кислот (Те Morenga, L. et al. 2021).

Анализ данных показал, что разница в ИМТ между группами обусловлена не только различиями в весе (девочки с высоким СЛД имеют вес в

1,2 раза больше, $p = 0,044$), но и разницей в росте (средний рост девочек с высоким СЛД ниже на 4,8 см, $p = 0,040$). Это может быть связано с низким уровнем потребления кальция в рационе подростков с высоким СЛД, который составляет 1,32 раза больше ($p = 0,0432$) и 1,67 раза меньше молочного кальция ($p = 0,0085$). Также разнонаправленное действие дисахаридов на усвоение кальция играет роль: сахароза снижает, а лактоза повышает биодоступность кальция и положительно влияет на рост подростков (Aresco, V. et al., 2015; Lau, E. M. et al., 2004; Kwak, H. et al., 2012).

Ещё одним фактором, который может повысить риск развития ожирения, является нарушение режима питания. Как было описано в подглаве 3.2, большинство девочек из группы с высоким СЛД не завтракают и не обедают, что приводит к дополнительным приёмам пищи в течение дня, а основной приём пищи у большинства происходит вечером. Нарушение режима питания сбивает циркадианный ритм эвакуаторной функции кишечника - один из основных биоритмов, обеспечивающих нормальное пищеварение. Как уже было отмечено, у подростков с высоким СЛД в питании чаще наблюдаются нарушения биоритма эвакуационной функции кишечника. Это подтверждает научные данные о том, что запоры могут быть предвестниками ожирения (Nyrop, K. A. et al., 2007). Кроме того, эта информация позволяет расширить доказательную базу взаимосвязи и взаимообусловленности этих патологий через механизм разнонаправленного влияния дисахаридов на микробиому кишечника. Известно, что избыточное потребление сахарозы изменяет пул углеводов, доступных микробиому, создавая более благоприятные условия для условно-патогенной и патогенной флоры (Turnbaugh, P. J. et al., 2009). В то же время лактоза, наоборот, обладает пребиотическим потенциалом: она стимулирует размножение грамположительной микрофлоры в толстом кишечнике, снижает риск развития запоров и уменьшает вероятность возникновения ожирения (Daly, K. et al., 2014).

Процесс увеличения числа детей и подростков с избыточной массой тела наряду с питанием связан со сниженной физической активностью, оказывающей существенное влияние на содержание жировой компоненты в организме. В последние десятилетия происходит переход к «сидячему» образу жизни, заключающемуся в большинстве случаев в просмотре телевизора, чтении, работе за компьютером, чему способствует также распространение электронных средств массовой информации. В нашем исследовании уровень физической активности (УФА) у подростков с высоким СЛД в питании сопоставим с таковым у подростков с низким СЛД, т.е. достоверных различий не выявлено: у большинства подростков как из группы с низким СЛД (90,0 %), так и высоким СЛД (87,8 %) выявляется умеренная физическая активность, если оценивать ФА по посещению занятий физкультуры в школе (таблица 23).

Таблица 23 - Физическая активность подростков с разными уровнями СЛД (количество лиц в группе, %).

Показатель	Низкий СЛД	Высокий СЛД
Уровень физической активности, %: низкая/умеренная/высокая	0/90,0/10,0*	6,8/87,8/5,4
Количество лиц, проводящих в положении сидя после занятий в школе > 3 ч/сут, %	56,7	78,4
Количество лиц, проводящих на свежем воздухе > 0,5 ч/сут, %	36,7*	12,2

Примечание: * $p < 0,05$ достоверность различий между группами с низким и высоким СЛД

Большинство подростков из обеих групп (56,7 % из группы с низким СЛД и 78,4 % из группы с высоким СЛД) проводят более трёх часов в сидячем положении даже после школы. Гиподинамия является признанным фактором риска развития ожирения и запоров, особенно при избыточном потреблении калорий, что характерно для группы с высоким СЛД. В этой группе количество девочек-подростков, проводящих на свежем воздухе менее 0,5 часа в сутки, в

три раза меньше ($p = 0,010$), чем в группе с низким СЛД. Это увеличивает риск развития ожирения, так как свежий воздух обеспечивает организм кислородом, что способствует лучшему липидному обмену. Ведущая роль сердечно-сосудистой системы в адаптации организма к внешним воздействиям объясняется её связью с поддержанием гомеостаза. Сердечно-сосудистая система обеспечивает транспортировку кислорода и питательных веществ к органам и тканям, а также удаление продуктов метаболизма. Благодаря этому она играет ключевую роль в обеспечении стабильности внутренней среды организма и его способности адаптироваться к изменениям окружающей среды (Н.А. Агаджанян, 2014). Принято различать 4 уровня АП: удовлетворительный уровень адаптации, напряжение адаптивного ресурса, неудовлетворительная адаптация и срыв адаптации. Как показали исследования, у девочек-подростков с высоким СЛД в питании в сравнении с группой с низким СЛД в 2,7 раза чаще ($p=0,024$) выявляется напряжение механизмов адаптации, а у 6,8% - неудовлетворительная адаптация, и, наоборот, у девочек-подростков с низким СЛД в питании в сравнении с группой с высоким СЛД в 1,4 раза чаще ($p=0,044$) выявляется удовлетворительная адаптация, а неудовлетворительная адаптация не выявляется (рисунок 8).

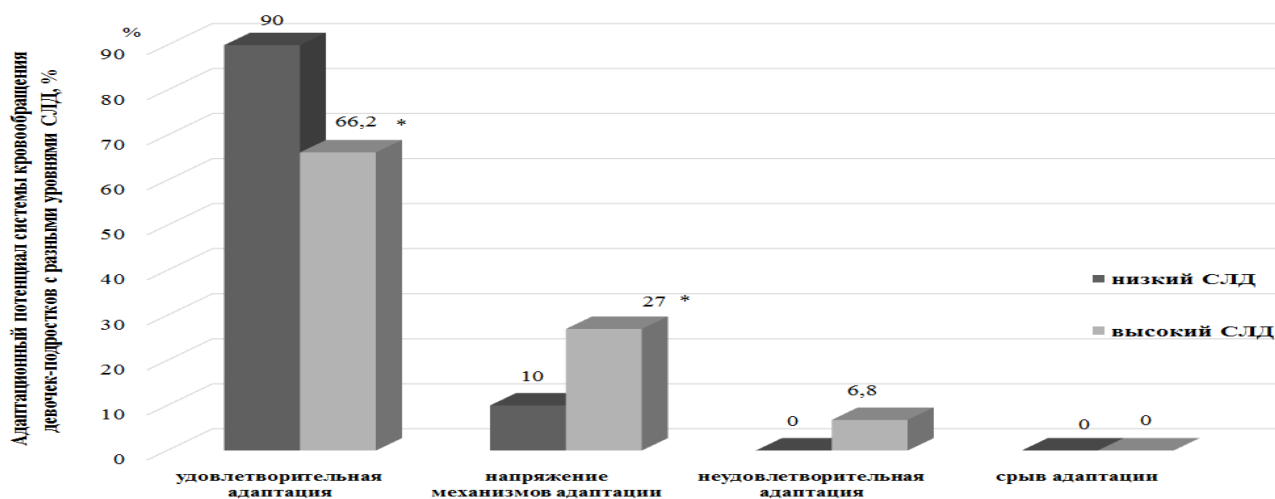


Рисунок 8 - АП системы кровообращения девочек-подростков с разными уровнями СЛД (количество лиц в группе, %).

Примечание: * $p < 0,05$ достоверность различий между группами с низким и высоким СЛД

Негативное влияние высокого СЛД в питании на АП у подростков мы связываем как с изменениями весо-ростовых показателей (показатели веса и роста входят в формулу расчета АП и их изменение существенно влияет на результат), так и регулярным избыточным потреблением сахарозы, который по данным ряда авторов (Кобылянский, В. И.6 2021; Augustin, L. S. A. et al., 2015) приводит к напряжению механизма гомеостатического регулирования уровня глюкозы, вызванного изменениями инсулино-адреналинового профиля и постабсорбтивными гипергликемическими эффектами, снижающими уровни функциональных и регуляторно-адаптивных возможностей организма.

Таким образом, исследования показали, что высокий (СЛД) в питании девочек-подростков повышает риск развития ожирения. Это связано с разнонаправленным влиянием сахарозы и лактозы на биодоступность кальция, весо-ростовые показатели и циркадианную регулярность кишечного ритма. Высокий уровень СЛД снижает адаптационный потенциал системы кровообращения подростков. Сокращение потребления сахарозы и увеличение потребления лактозы в молочных продуктах может быть частью стратегии по снижению распространённости избыточной массы тела и риска развития ожирения у подростков с лактазной персистенцией, а также для повышения функциональных и регуляторно-адаптивных возможностей организма.

4.5. Особенности влияния различных концентраций дисахаридов на активность лактазы в бинарных модельных средах (лактоза-сахароза) в условиях моделирования кишечной фазы пищеварения *in vitro*

Результаты факторного эксперимента по исследованию влияния различных концентраций сахарозы и лактозы на активность лактазы, оцененное по динамике концентрации глюкозы в бинарных средах (лактоза-сахароза), содержащих сахарозу на уровне 0,5ФН, 1,0 ФН и 2,0 ФН, а лактозу - на уровне

0,25РВ, 0,5РВ и 1,0РВ в условиях моделирования кишечной фазы пищеварения in vitro, представлены в таблице 24.

Таблица 24 - Степень гидролиза лактозы (СГЛ60') в модельных средах с разными концентрациями лактозы [Lact] и сахарозы [Sucr], оцененная по концентрации глюкозы [Glucose], %

[Lact], уровень РВ	0,25РВ		0,50РВ		1,00РВ	
[Sucr], уровень ФН	[Glucose] в ИКЖЭп, г/100 мл	СГЛ, %	[Glucose] в ИКЖЭп, г/100 мл	СГЛ, %	[Glucose] в ИКЖЭп, г/100 мл	СГЛ,%
0 (ИКЖ _{конт.})	0,42±0,010	26,6	1,60±0,020	50,8 ▲	3,78±0,010	60,0 ▲▲
0,5 ФН (ИКЖ _{эп.})	0,36±0,010	22,8	1,46±0,030	46,4	3,77±0,020	59,8
1,0 ФН (ИКЖ _{эп.})	0,29±0,020	18,4*	1,28±0,026	40,6*	3,12±0,010	49,5*
1,5 ФН (ИКЖ _{эп.})	0,22±0,023	13,9**	1,05±0,024	33,3*	2,65±0,020	42,1*

Примечание: *p < 0,05; ** p < 0,01 - достоверность различий СГЛ(60') в ИКЖЭП с ИКЖконт.; ▲ < 0,05 - достоверность различий СГЛ(60') в ИКЖконт. при [Lact] 0,50 РВ с ИКЖконт. при [Lact] 0,25 РВ; ▲▲ < 0,01 - достоверность различий СГЛ(60') в ИКЖконт. при [Lact] 1,00 РВ с ИКЖконт. при [Lact] 0,25 РВ

Как видно из полученных данных, СГЛ зависит как от исходной концентрации лактозы, так и от концентрации сахарозы в модельной среде.

Сравнительный анализ показал, что сахароза подавляет активность фермента лактазы и снижает СГЛ, причем, чем больше концентрация сахарозы в модельной среде, тем быстрее снижается СГЛ в сравнении с соответствующей контрольной пробой. Так, в экспериментальных пробах (ИКЖЭп), содержащих сахарозу на уровне 0,5 ФН, 1,0 ФН и 1,5 ФН, при исходной концентрации лактозы 0,25 РВ к концу инкубации, длившейся 60', СГЛ в ИКЖЭП в сравнении с соответствующей ИКЖконт. снижается в 1,17 раза (p > 0,05), в 1,45 раза (p = 0,040) и в 1,91 раза (p = 0,0056) соответственно; при исходной концентрации лактозы на уровне 0,50 РВ - в 1,09 раза (p > 0,05), 1,25

раза ($p=0,044$) и 1,53 раза ($p=0,035$) соответственно; при исходной концентрации лактозы на уровне 1,00 РВ в пробах, содержащих сахарозу на уровне 0,5ФН, СГЛ в ИКЖ_{ИОПЭП} не отличается от соответствующей ИКЖ_{конт.}, а при уровне 1,0ФН и 1,5ФН к концу инкубации СГЛ в ИКЖ_{ЭП}, в сравнении с соответствующим контролем, снижается в 1,21 раза ($p=0,044$) и 1,43 раза ($p=0,040$) соответственно. Такую зависимость можно объяснить снижением растворимости лактозы в присутствии сахарозы, которая повышает вязкость и плотность бинарного раствора, и тем больше, чем больше ее концентрация (Гнездилова А.И. и др., 2013).

Увеличение концентрации лактозы в пробах с одинаковой концентрацией сахарозы, наоборот, приводит к замедлению снижения СГЛ. Так, СГЛ в пробах с уровнем сахарозы 0,5ФН при уровне лактозы 0,25 РВ и 0,5 РВ снизился в 1,17 раза ($p>0,05$) и 1,09 ($p>0,05$) соответственно; с уровнем сахарозы 1,0 ФН при уровне лактозы 0,25 РВ и 0,5 РВ и 1,0РВ снизился в 1,45 раза ($p=0,022$), в 1,25 ($p=0,044$) и в 1,21 раза ($p=0,044$) соответственно; с уровнем сахарозы 0,5ФН при уровне лактозы 0,25 РВ и 0,5 РВ и 1,0РВ снизился в 1,91 раза ($p=0,008$), в 1,53 ($p=0,034$) и в 1,43 раза ($p=0,044$) соответственно. Причем, чем меньше [Sucr] и больше [Lact] в модельной среде, тем сильнее эффект нивелирования подавляющего действия сахарозы на активность лактазы и СГЛ. Так, СГЛ в ИКЖ_{ЭП} при концентрации сахарозы на уровне 0,50 ФН и концентрации лактозы на уровне 1,00 РВ не отличается от СГЛ в соответствующей ИКЖ_{конт.} В самих ИКЖ_{конт.}, с увеличением концентрации лактозы СГЛ увеличивается, что соответствует кинетике протекания ферментативных реакций, объясняющей зависимость активности фермента от концентрации субстрата: чем больше концентрация субстрата, тем больше скорость ферментативной реакции, и, в условиях достижения полного насыщения фермента, реакция протекает с максимально возможной скоростью (Северин Е. С., 2019), что соответствует СГЛ в ИКЖ_{конт.} с содержанием лактозы на уровне 1,00РВ и отсутствием сахарозы.

Таким образом, моделирование процесса переваривания лактозы под действием лактазы в присутствии различных концентраций сахарозы показало, что в растворе с наибольшей концентрацией сахарозы остается больше непереваренной лактозы, что похоже на ситуацию с лактазной недостаточностью. Если экстраполировать результаты моделирования кишечного пищеварения *in vitro* на реальный процесс пищеварения, можно предположить, что повышенный уровень потребления сахарозы при низком уровне потребления лактозы может вызывать проблемы с кишечником и быть причиной, согласно нутрициологическим исследованиям, низкого уровня употребления девочками-подростками из группы с высоким СЛД молочных продуктов.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Питание является одним из постоянно действующих факторов среды обитания и важнейшим элементом адаптации организма к внешним условиям. Нарушения питания могут привести к серьёзным проблемам со здоровьем, снижению работоспособности и интеллекта. Особенно опасны такие нарушения для молодого организма (Тутельян В. А., 2010). Правильное питание обеспечивает организм энергией, необходимыми пищевыми веществами для обновления клеток и тканей, а также для поддержания обмена веществ. Адекватное потребление пищи с учётом традиций, возраста, пола, физической активности и индивидуальных особенностей помогает предотвратить заболевания, связанные с неполноценным и несбалансированным питанием (Мартинчик, А. Н. и др., 2017; HLPE, 2017). В последнее время изучение особенностей влияния характера питания на функционирование организма и выявление специфического воздействия отдельных нутриентов на состояние здоровья различных групп населения, в том числе детей и подростков, становится фундаментальной основой в разработке современных технологий здоровьезбережения.

Из всех нутриентов, как показывают многочисленные исследования существенное повышение претерпело потребление сахарозы, причем за кратчайший в эволюционном плане отрезок времени (Цикуниб А. Д., 2013). Исследователями из разных стран, с раскрытием физиолого-биохимических механизмов показано, что избыточное потребление сахарозы выступает риском развития инсулиннезависимого сахарного диабета (Кобылянский В. И., 2021), сердечно-сосудистых заболеваний (Johnson, R. K. et al., 2009), кариеса у детей (Mickenausch S, 2007; Gupta P., 2015; Moynihan P., 2016), а также влияет на активность ряда пищеварительных ферментов, нарушая эффективность переваривания основных пищевых веществ (Цикуниб А. Д., 2016); снижает обеспеченности организма кальцием (Павловская, Е. В., 2017), создает среду в

кишечнике, более благоприятную для патогенных микроорганизмов (Turnbaugh, P. J. et al., 2009). В отличие от потребления продуктов с высоким содержанием сахарозы, потребление молока и молочных продуктов, являющихся единственными источниками лактозы, наоборот, существенно снижается (Kang, K., 2019; Romero-Velarde, E., 2019), но при этом, исследования, направленные на изучение физиолого-биохимических механизмов влияния лактозы на организм, в особенности подростковый, практически отсутствуют. Исследования направлены в основном на изучение проблем лактазной недостаточности у мальдегистеров (Catanzaro R., 2021; Бельмер, С. В., 2023), а у лиц с лактазной персистенцией, преимущественно рассматривается биологическая роль молока и молочных продуктов в целом или с акцентом на другие нутриенты молока, в первую очередь, кальция (Matte, J. J. 2014; Bayless T.M., et al., 2017). Несмотря на то, что исследователи традиционно изучают биологическую роль дисахаридов в отдельности, отдавая приоритет в исследованиях сахарозе, анализ разрозненных данных показывает, что лактоза и сахароза по разному воздействуют на организм. Однако, до настоящего времени исследования, направленные на выявление особенностей содержания дисахаридов в рационах питания, особенно девочек-подростков, относящихся к группе риска по влиянию нарушений питания на организм, единичны; отсутствуют данные об антитетическом действии лактозы и сахарозы на физиологические функции организма и здоровье, особенно при существенном дисбалансе дисахаридов в рационе питания. Исходя из вышеизложенного, была сформулирована цель настоящего исследования: выявить особенности влияния сахарозо-лактозного дисбаланса в питании на пищеварительную систему и адаптационный потенциал у девочек-подростков, а также определены задачи по достижению поставленной цели: установить причины и нутрициологические факторы, способствующие развитию сахарозо-лактозного дисбаланса в питании у девочек-подростков; выявить особенности влияния на вкусовую сенсорную систему сахарозо-лактозного дисбаланса в питании у девочек-подростков в

зависимости от температуры пищи, ее приема (натошак/не натошак); выявить физиолого-биохимические механизмы влияния сахарозо-лактозного дисбаланса в питании на метаболические процессы и функциональные системы организма девочек-подростков в условиях применения неинвазивных методов донозологической диагностики кишечной брадиаритмии, ожирения, нарушения кальциевого гомеостаза, адаптационного потенциала системы кровообращения; установить взаимосвязи между сахарозо-лактозным дисбалансом в питании, биохимическими параметрами смешанной слюны и риском развития кариеса у девочек-подростков; исследовать влияние различных концентраций сахарозы и лактозы на активность лактазы в бинарных модельных средах (лактоза-сахароза) в условиях моделирования тонкокишечной фазы пищеварения *in vitro*.

На первом этапе наших исследований, на основе изучения структуры и качества питания, были определены уровни содержания сахарозы и лактозы в рационах питания девочек-подростков. Было обнаружено, что современным трендом в питании у девочек-подростков, независимо от национальности, является формирование «сладкого» и «низкомолочного» типа питания, приводящее к избыточному потреблению сахарозы и низкому уровню потребления лактозы. Наши данные коррелируют с данными ряда авторов (Augustin, L. S. A. et al., 2015; Azaïs-Braesco V. et al., 2017; Mickenautsch S. et al., 2007), показавшими в своих исследованиях, что потребление добавленного сахара начинает расти уже с одного года и среди детей и подростков оно выше, чем среди новорожденных или взрослых. По данным (2015; Azaïs-Braesco V. et al., 2017; Mickenautsch S. et al., 2007), как и в наших исследованиях, именно сладкие продукты, т.е. десерты и кондитерские изделия, а также сладкие напитки больше всего способствуют увеличению потребления сахарозы как взрослыми, так и детьми, особенно подростками. Причем, как и мы, многие авторы обращают (Abarca-Gómez L. et al., 2017; Luger M. et al., 2017; Moynihan, P. J. et al., 2014) внимание на то, что добавленные сахара (и продукты, богатые

добавленными сахарами) взрослые и дети не всегда сообщают в исследованиях рационов питания в полном объеме и это означает, что процент от общего количества потребляемой энергии, поступающей из сахарозы, вероятно, будет еще выше. Что касается лактозы ситуация противоположная. Особенностью данного дисахарида является, то что она содержится исключительно в молоке млекопитающих, поэтому снижение уровня потребления молока приводит соответственно к снижению уровня потребления лактозы. Так, по данным Конь И.Я с соавт., при переходе с детского возраста (4–6 лет) в подростковый происходит заметное уменьшение числа потребителей молока (с 42% до 28%), так как, как показали и наши исследования, они начинают предпочитать сладкие безалкогольные напитки. По мнению ряда авторов, снижению потребления молока способствуют также противоречивые данные о пользе и вреде молока для человека (Brantsæter A. L. et al., 2012; Kang K. et al., 2019; Romero-Velarde E. et al., 2019).

На основе полученных данных об уровне потребления сахарозы и лактозы, нами впервые был введен термин «сахарозо – лактозный дисбаланс» (сокращенно СЛД), а также цифровой показатель измерения интенсивности СЛД – «индекс сахароза/лактоза» (сокращенно ИСЛ). ИСЛ – это отношение уровня потребления лактозы к уровню потребления сахарозы. Учитывая, что в настоящее время физиологические нормы потребления лактозы не установлены, но утверждены рекомендации по рациональным нормам потребления пищевых веществ (приказ МЗ РФ № 614, 2016), в том числе молока и молочных продуктов, отвечающих современным требованиям здорового питания, впервые, в рамках данной работы, произведен расчет уровня потребления лактозы с разнообразными молочными продуктами, при условии соответствия рациона современным требованиям здорового питания. Полученное значение мы обозначили как «рекомендуемый уровень потребления лактозы», равный «не менее 14 мг/сутки». Нормальные значения ИСЛ (менее 4,8) нами были рассчитаны исходя из уровня потребления

сахарозы в соответствии с физиологическими нормами (не более 10% от суточной калорийности рациона питания) и «рекомендуемого уровня потребления лактозы». Низкий СЛД определяли как ИСЛ менее 4,8, а высокий СЛД — как ИСЛ более 7,5. Умеренный СЛД находился в диапазоне 4,8–7,4. В последующих исследованиях группы формировали и сравнивали на основе уровня СЛД: низкого и высокого. Этот методологический подход позволил устранить влияние гетерохронности развития, характерной для подросткового возраста, и обеспечить примерно одинаковое количество девочек разных национальностей в группах, противоположных по уровню СЛД, из-за отсутствия статистически значимых различий в структуре и качестве питания. Среди всей обследованной когорты, количество девочек-подростков с низким СЛД оказалось в 2,47 раза меньше, чем с высоким СЛД.

Важной детерминантой формирования рациона питания и пищевого поведения человека, по мнению ряда авторов, являются вкусовые предпочтения (А.Д. Цикуниб и др., 2013; В. Sujatha et al., 2015; М. Hartman-Petrycka et al., 2022). Сахароза и лактоза — это вещества, которые вызывают ощущение сладкого вкуса. Сладость лактозы меньше, чем сладость сахарозы, поэтому сладкий вкус лактозы может почувствовать организм с высокой вкусовой чувствительностью к сладкому, например, детский. Наши исследования показывают, что порог вкусовой чувствительности к сахарозе различается между группами: у девочек с низким СЛД часто наблюдается высокая и нормальная способность к распознаванию сладкого вкуса, а подростки из группы с высоким СЛД обычно имеют низкую чувствительность к сахарозе или не могут распознать сладкий вкус в растворах сахарозы. Данные, полученные при изучении порога вкусовой чувствительности к сахарозе в антитетичных по СЛД группах, не только коррелируют с данными Цикуниб А.Д. и др., (2013), показавшими, что регулярное употребление продуктов с высоким содержанием сахарозы снижает чувствительность к сладкому вкусу, что может привести к избыточному потреблению сахарозы и формированию зависимости от неё, но и

показывают, что высокий СЛД усугубляет снижение вкусовой чувствительности к сладкому и способствует развитию нутриционно-вкусовой и психологической зависимости от сладкой пищи и может стать причиной «сладкого» и «низкомолочного» типа питания у подростков. Вкусовая чувствительность к сахарозе у людей различна и может изменяться под влиянием многих факторов: возраста, пола, умственной и физической нагрузки, уровня стрессированности (M. Hartman-Petrycka et al., 2022). Изменение вкуса может наблюдаться при инфекционных и желудочно-кишечных заболеваниях, заболеваниях ротовой полости и полости носа, органических поражениях головного мозга, длительном приеме различных лекарственных препаратов, в первую очередь, антибактериальных, гиполипидемических, седативных, противосудорожных антихолинергических, противовоспалительных и сердечно-сосудистых (Брин В. Б., 2017; Коротько, Г. Ф., 2020). Несмотря на то, что механизмы вкусовой чувствительности, в том числе к сахарозе, и факторы на нее влияющие, изучаются довольно широко, данные о том, как влияет на вкусовую чувствительность подростков температура пищи и состояние натошак и не натошак, в научной литературе практически отсутствуют. Наши исследования показали, что избыточному потреблению сахарозы могут способствовать такие факторы как прием сладкой пищи в состоянии натошак и температура пищи в интервале пессимальных значений. Основанием для проведения исследования послужили полученные результаты о значительных нарушениях девочками-подростками режима питания, включая кратность приёма пищи в течение дня и время приёма пищи, а также предпочтение ими холодных и горячих сладких напитков. Выявленные биологические эффекты влияния уровня потребления дисахаридов на вкусовую чувствительность к сладкому, состояния натошак и пессимальных температур вносят вклад в изучение особенностей функционирования вкусовой сенсорной системы девочек-подростков, а также могут иметь практическое применение в нутрициологии и в программах здоровьесбережения, в части снижения уровня

потребления сахарозы детьми и подростками. Можно заключить, что наши данные являются экспериментальным подтверждением сложившейся у многих народов традиций подавать на утро, особенно детям, сладкие каши. Видимо из многолетних наблюдений, причем в условиях дефицита сахара, ими был сделан вывод, что каша с одним и тем же количеством сахара утром натошак покажется более сладкой, чем в обед.

Одним из ключевых элементов циркадианной активности организма является околосуточный ритм работы кишечника. Его регулярность указывает на оптимальное функционирование организма, хорошее здоровье и качество жизни (И. Ю. Мельникова и др., 2020). К. А. Шемеровский (2018) считает, что отсутствие регулярного опорожнения кишечника негативно влияет на желудочно-кишечный тракт, как недостаток сна на центральную нервную систему и это может привести к нарушению функций организма и увеличить риск развития неинфекционных заболеваний. Регулярность кишечного биоритма важна для оптимального функционирования организма, здоровья и высокого качества жизни (Комаров Ф. И. и др., 2017; Мельникова И. Ю. и др., 2020). По данным Ханевич М. Д. с соавторами (2019), вызванная запором эндогенная интоксикация, из-за повышения концентрации и удлинения экспозиции токсических и канцерогенных веществ, таких как гетероциклические амины и продукты перекисидации липидов, повреждающих эпителиальные клетки, признана одним из доказанных факторов риска большинства современных внутренних болезней - от метаболического синдрома до колоректального рака. Как показывает практика, при недавно возникших запорах, в частности у детей и подростков, бывает достаточно изменить характер питания, при этом большое значение, вполне обоснованное, придается содержанию пищевых волокон (В. А. Тутельян и др., 2008; Т.М. Barber et al., 2020), однако, на наш взгляд, в риске развития запоров недооценивается роль других нутрициологических факторов, в частности сахарозы и лактозы. Нами выявлено, что при высоком СЛД в питании у

девочек чаще выявляются нарушения циркадианного ритма кишечника как легкой и умеренной стадии, так и тяжелой, в 4,78 раза чаще происходит сдвиг акрофазы циркадианного ритма эвакуаторной функции кишечника вправо от оптимального утреннего периода в пессимальный послеполуденный период. Механизм влияния дисбаланса дисахаридов на регулярность суточного ритма эвакуаторной функции кишечника у девочек-подростков, опираясь на экспериментальные данные, полученные рядом авторов мы объясняем тем, что избыточное потребление сахарозы изменяет пул углеводов, делая их доступными для патогенных микроорганизмов, которые легко адаптируются к сахарозе, что усиливает десинхроноз в ритмостазе (P. J. Turnbaugh et al., 2009; M. A. Fuchs et al., 2014). В отличие от этого, лактоза способствует увеличению количества лактобактерий в кишечнике, сглаживает состояние десинхроноза в ритмостазе, проявляет ритмомодулирующий эффект, обладает пребиотическим потенциалом (K. Daly et al., 2014; X. Li et al., 2018; J.K.Hodges et al., 2019).

Как известно (Комаров Ф.И. и др., 2017; Чибисов С.М. и др., 2018), важность и механизм формирования утренней акрофазы циркадианного функционирования кишечника основан на физиологических функциях и рефлексах. В ночное время, при условии соблюдения цикла сна-бодрствования, в кишечнике человека отсутствуют участки застоя, так как он находится в горизонтальном положении. В таких условиях кишечник работает над формированием и продвижением содержимого пищеварительного тракта в его самые нижние отделы, однако активность толстого кишечника во время сна ингибируется, а утром, когда человек встаёт, возникает небольшой висцероптоз - опущение внутренних органов, что повышает давление на сигмовидную кишку и включает ортостатический рефлекс. Кроме того, плотный завтрак вызывает постпрандиальный рефлекс. В результате этих физиологических процессов возникает утренний стул. Однако, данная этапность реализации физиологических функций организма, являясь желательной и нормальной, не реализуется у большинства девочек-подростков с высоким СЛД. По нашим

данным, в основе распространённости среди девочек-подростков с высоким СЛД нарушений биоритма эвакуаторной функции кишечника разной степени выраженности, в том числе относимые к запорам, лежат целый ряд нарушений фундаментальных основ здорового питания, сопряженных с высоким СЛД, приводящих к нарушению физиологических функций и рефлексов кишечника. В первую очередь это касается нарушения режима питания, как по кратности приема пищи в течение дня, так и времени приема пищи, что оказывает существенное влияние на эффективность эвакуаторной функции кишечника, во-вторых - частое подавление утренних позывов к дефекации, как это происходит в утреннее время у большинства девочек-подростков из группы с высоким СЛД, что может привести к перерастяжению, увеличению объема и атонии прямого кишечника (Н. Л. Пахомовская и др., 2013), в третьих - низкий уровень содержания в рационах питания пищевых волокон (на 78,0% ниже физиологической нормы), дефицит которых имеет существенную значимость в риске развития брадиэнтерий (Тутельян и др., 2008; Т.М. Barber et al., 2020). Комплекс этих факторов приводит к высокой распространённости запоров и симптомов, ухудшающих качество жизни, среди девочек с высоким уровнем СЛД. Как было отмечено ранее, это может быть связано с развитием этих симптомов с эндогенной интоксикацией (Е. В. Комарова и др., 2007; С. И. Эрдес и др., 2016). В толстом кишечнике при запоре и повышении концентрации и удлинении экспозиции токсических и канцерогенных веществ, таких как гетероциклические амины и продукты перекисидации липидов, которые повреждают эпителиальные клетки (Шемеровский К.А., 2018; Nyrop K.A. et al., 2007). Полученные результаты позволили сформулировать вывод о том, что высокий СЛД в питании выступает риском нарушения циркадианной регулярности кишечного ритма, развития брадиэнтерий и ухудшения качества жизни у девочек-подростков и предложить в качестве эффективной по затратам профилактической меры по снижению риска развития брадиэнтерий сокращение содержания сахарозы в рационе питания подростков и повышение

уровня потребления лактозы. Рекомендация основывается на том, что лактоза обладает пребиотическим потенциалом, так как медленнее других сахаров гидролизуется под действием ферментов, поэтому некоторая часть лактозы попадает в просвет толстой кишки в нерасщеплённом виде, где стимулирует размножение грамположительной микрофлоры, благотворно влияющих на функционирование кишечника (Жихарева Н.С., 2012; Корниенко Е.А. и др., 2014; Romero-Velarde E. et al., 2019), а сахароза наоборот, оказывает существенное негативное влияние на физиологию и биохимию кишечной микробиоты, способствуя развитию патогенной флоры (Turnbaugh P.J. et al., 2009). Негативным фактором в распространённости запоров среди девочек-подростков с высоким СЛД выступает также низкий уровень знаний о важных физиологических функциях организма, в частности нормальной кратности эвакуаторной функции кишечника в сутки и необходимости его соблюдения.

Кальций является важным химическим элементом, участвующим во многих биохимических процессах и обеспечивает важные физиологические функции организма. Он служит строительным материалом для костной ткани и необходим для проведения нервных импульсов, сокращения миокарда и скелетных мышц, свёртывания крови (L.A.van Mierlo et al., 2006; Р. Сайгитов, 2008) и основным составляющим компонентом зубной эмали (Э.М Кузьмина, 2001, Zhang C. et al., 2016; Sejdini M. et al., 2018), способствует передаче нервных импульсов и гормонального сигнала в клетку-мишень (В. Б. Брин, 2017; В. М. Студеникин, 2022), обеспечивает нормальную свертываемость крови, участвует в мышечном сокращении, обеспечивает нормальную работу сердечной мускулатуры, регулирует активность целого ряда ферментов (Е. С. Северин, 2019). Нарушение кальциевого гомеостаза, особенно в детском и подростковом возрасте, проявляются многочисленными изменениями метаболических процессов, касающихся практически всех систем организма, которые трудно восстановить в более поздние периоды жизни (Г. Ш. Мансурова и др., 2020; А. К. Батурин и др., 2022; R. L. Prince, 2010).

Являясь эссенциальным нутриентом кальций обязательно должен поступать в организм с пищевыми продуктами в оптимальных количествах (Мартинчик, А.Н., 2005), но проблема в том, что биодоступность и усвояемость кальция из пищевых продуктов, кроме молока и молочных продуктов, являются ключевыми этапами метаболизма кальция в организме (Heaney R.P , 2000). Уровень обеспеченности различных групп населения, особенно детей и подростков, биодоступным кальцием на наш взгляд, связан также с уровнем содержания в пище нутриентов, в частности дисахаридов, влияющих на биодоступность кальция. Наши исследования показали, что у девочек-подростков с высоким СЛД в питании, в сравнении с группой с низким СЛД, содержание общего кальция в рационах питания ниже в 1,29 раза, что в свою очередь в 2,14 раза меньше физиологической нормы, равной 1200 мг/сутки. Исходя из рекомендуемого уровня потребления разнообразных молочных продуктов на основе современных требований здорового питания, нами рассчитан уровень потребления молочного кальция, характеризующегося наибольшей биодоступностью, который составил 540 мг/сутки. У девочек-подростков с повышенным содержанием сахарозы в рационе потребление молочного кальция ниже в 1,73 раза, что составляет только 30,9 % от оптимального значения.

Данные о высокой распространённости симптомов недостаточности кальция среди подростков с высоким СЛД (в 6,67 раза больше, чем в группе с низким СЛД), большая выраженность симптомов в группах с близкими значениями уровня потребления кальция, но более высокими значениями СЛД, а также высокий уровень корреляции распространённости и выраженности симптомов, как с уровнем потребления молочного кальция ($-0,75, p < 0,05$), так и сахарозы и лактозы ($0,76, p < 0,05$ и $-0,72, p < 0,05$), свидетельствуют о том, что низкий уровень потребления кальция усугубляется снижением его усвояемости в связи с высоким СЛД в питании. Аргументом в пользу такого предположения могут служить также экспериментальные данные ряда авторов, показывающие,

что сахароза понижает всасывание кальция в кишечнике (Л. А. Щеплягина и др., 2008; V. S. Malik et al., 2013), а лактоза, наоборот, удлиняя продолжительность абсорбции кальция с максимальной скоростью у лиц с лактазной персистенцией, повышает общую фракционную абсорбцию кальция и проявляет значительный эффект рекальцификации костей (М. М. Hämmäläinen et al. 1990; J.K. Hodges et al., 2019). При этом, одни авторы возможный механизм влияния лактозы на биодоступность кальция связывают, во-первых, с участием лактазы в повышении всасывания кальция именно в момент гидролиза лактозы до галактозы и глюкозы, во-вторых - оптимизацией рекальцификации костной ткани (А. Е. Абатуров с соавт., 2015; P. R. Heaney, 2000), а другие авторы – больше с модулирующим действием лактозы на микробиом кишечника, повышающим количество лакто-и бифидобактерий и способствующим более эффективному усвоению кальция (V. Bielik et al., 2021; H. Kwak et al., 2012; X. Li et al., 2018). Уровень кальция в крови является одной из важнейших биохимических констант, поддержание которого в крови гораздо важнее для выживания человека, чем содержание общего кальция в организме (Северин, Е. С., 2019) и, поскольку большую часть кальция в организме содержит костная ткань, легко обменивающаяся ионами кальция с окружающими тканевыми жидкостями, именно этот компартмент, компенсирует любое снижение внеклеточного кальция за счет минералов кости (Г. Ш. Мансурова, 2020; В. М. Студеникин, 2022; R. L. Prince, 2010). У девочек-подростков с высоким СЛД наиболее часто выявляются «периодические боли в костях и коленях», «шишки на большом пальце», «изменение осанки в худшую сторону» и даже «сколиоз», что свидетельствует о проблемах со стороны костной ткани и особенно позвоночника. Проблема со стороны позвоночника признана одной из распространённых проблем здравоохранения у подростков. Так, по данным Умарходжаева Ф.Р. и др. (2019) в РФ за последние 20 лет количество детей, имеющих нарушение осанки и детей, больных сколиозом увеличилось в 4,2 раза. При этом показано, что у девочек

при увеличении возраста с 5-6 лет до 13-14 лет заболеваемость сколиозом увеличивается в 6,15 раза, а у мальчиков в 2,06 раза. Эти данные и наши исследования еще раз подтверждают, что девочки-подростки более уязвимы к недостаточности кальция в питании. Полученные нами данные о более высокой распространённости среди девочек-подростков с высоким СЛД симптомов, характеризующих изменения со стороны костной системы, позволяют предположить, что избыточное потребление сахарозы, особенно в сочетании с низким уровнем потребления лактозы, интенсифицирует процесс мобилизации кальция из костной ткани для поддержания нормального уровня кальция в крови. Косвенным подтверждением известного в биохимии, физиологии и медицине факта того, что даже при недостаточном потреблении кальция с пищей, уровень общего кальция в крови остаётся практически в пределах нормы, выступают результаты, полученные нами при исследовании кальцийурии. Несмотря на существенные различия в уровне потребления общего и молочного кальция, нормальная кальциурия наблюдалась не только у девочек с низким СЛД, но и у подавляющего большинства девочек с высоким СЛД. Основываясь на полученных нами данных, можно предположить, что высокий СЛД, связанный с одной стороны с низким потреблением кальция, особенно молочного, а с другой - ухудшением его усвоения, усилением вывода кальция из костной ткани и вымыванием из организма с мочой, снижает доступность кальция и для других органов и систем организма, что приводит к большему распространению среди подростков с высоким СЛД негативных симптомов также со стороны нервно-мышечной, сердечно-сосудистой и покровной систем.

Одной из самых распространённых хронических заболеваний в современном обществе является кариес. Хотя развитие кариеса зависит от множества факторов, питание считается одним из ключевых этиологических факторов (S. Mickenautsch et al., 2007; L. Paglia, 2018; K. Andrysiak-Karminińska et al., 2022). Множество научных работ изучают связь между питанием и

возникновением кариеса, а также предлагают рекомендации по диете для его предотвращения, особенно для детей и подростков. Исследования показывают, что питание играет важную роль в здоровье полости рта и что питание напрямую влияет на развитие кариеса и эрозию эмали (H. Çolak et al., 2013; S. N. Hegde et al., 2016; Islas-Granillo et al., 2020). Сегодня существуют убедительные доказательства того, что кариес зубов может возникать прежде всего при наличии сахарозы (P. J. Moynihan, 2016). Однако данные эпидемиологических исследований по другим ферментируемым углеводам, таким как лактоза, являются неоднозначными и противоречивыми. Большинство учёных считают, что противокариозные свойства молока и молочных продуктов связаны с их буферными способностями и содержанием биологически активных веществ, таких как кальций, фосфаты и казеин, которые защищают зубную эмаль от кариеса, однако роль лактозы при этом не учитывается (Л. Ю. Волкова с соавт, 2023; A. Drewnowski, 2011; D.A. A. S. Dennis et al., 2021; Savaiano et al., 2021).

Наши данные показывают, что у девочек- подростков из группы с высоким СЛД достоверно выше распространенность и интенсивность кариеса в 4,53 раза и в 8,32 раза соответственно. Расчет отношения шансов (ОШ с 95% ДИ) показал, что ряд нутрициологических факторов значительно повышают риск развития кариеса, в частности: высокое потребление сахарозы, особенно в пересчёте на калорийность рациона; низкое потребление лактозы и молочного кальция; частые дополнительные приёмы пищи; употребление еды в ночное время. Эти особенности характерны для структуры, качества и пищевого поведения девочек-подростков с высоким содержанием сахарозы в рационепитания. О существенном вкладе высокого СЛД в питании на развитие кариеса и нарушение гомеостатических показателей полости рта, приведших в итоге к развитию кариеса у 75,7% девочек-подростков в группе с высоким СЛД, свидетельствуют статистически значимые корреляционные связи разной направленности и интенсивности между содержанием в рационах питания

дисахаридов с биохимическими показателями слюны. В ходе исследования было выявлено, что при высоком СЛД в питании формируется последовательность взаимосвязанных и взаимообусловленных событий, приводящих к негативной динамике ряда важнейших биофизических и биохимических параметров слюны и развитию кариеса. Во-первых, в присутствии сахарозы ВС повышается, а СС и ПНС снижаются, что, как показали ряд авторов (Т. Л. Рединова, 2006; Ж. А. Кузнецова, 2018; L.Paglia, 2018), уменьшает омывающие и очищающие свойства слюны, снижает эффективность удаления остатков пищи с высоким содержанием сахарозы из полости рта и клиренс бактерий, и тем самым длительно поставляет бактериям субстрат для образования молочной кислоты, концентрация которой в наших исследованиях повышается ($p=0,0122$). Во-вторых, накопление лактата в свою очередь приводит к уменьшению буферной емкости слюны по кислоте ($p=0,0192$) и снижению рН ($p=0,0403$), в результате чего нарушается соотношение связанной и свободной форм кальция в сторону увеличения свободной, что приводит к нарушению равновесия процессов деминерализации и реминерализации эмали и развитию кариеса (Г. И. Скрипкина, 2020; S. Hegde, et al., 2016, Islas-Granillo et al., 2020).

Опираясь на данные, полученные Н. Zhang, с соавторами (2022), можно с большой долей вероятности считать, что в описанном процессе пусковым механизмом выступает метаболизм сахарозы под влиянием *Streptococcus mutans* с образованием липких внеклеточных полисахаридов на основе декстрана, которые являются важными компонентами кариесогенных биопленок на поверхности зубов, при этом сахароза - единственный сахар, который *S. mutans* может использовать для образования этого полисахарида. Сахароза также легко ферментируется бактериями с образованием молочной кислоты, снижающей рН слюны. Эти факторы определяют высокий кариесогенный потенциал сахарозы. Лактоза, в противовес сахарозе, не образует кариесогенных биопленок, медленно ферментируется до лактата, что

определяет высокий кариестатический потенциал лактозы. Исходя из полученных данных можно констатировать, что питание, характеризующееся высоким СЛД обладает высоким кариесогенным и низким кариестатическим потенциалом.

Выявление нутрициологических маркеров, связанных с избыточной массой тела, риском развития ожирения и снижением функциональных возможностей организма подростка, является актуальной задачей, так как эти проблемы затрагивают большое количество детей и подростков во всём мире (Ф. М. Хамраева, 2020; L. Te Morenga et al., 2021). Сравнительный анализ полученных данных показывает, что у девочек-подростков с высоким СЛД чаще наблюдается повышенная или избыточная масса тела по сравнению с теми, у кого низкий СЛД. Наши исследования не только подтверждают сопряженность избыточного веса и избыточного потребления сахарозы (Д. А. Безрукова и др. 2017; С. В. Бельмер, 2023), но и показывают, что высокий СЛД усугубляет риск формирования избыточной массы тела у подростков, как из-за избытка сахарозы в питании, так и низкого уровня лактозы в рационе, которая, в отличие от сахарозы, способствует развитию здоровой массы тела благодаря низкому гликемическому индексу и генерации КЖК (N. J. Talley, 2012; P. Schönfeld et al., 2016), способствующих выработке энтероцитами гормона лептина, подавляющего чувство голода и уменьшающего накопление жира в адипоцитах (А. М. Карамзин и др., 2018). Риск развития ожирения у девочек усугубляется также нарушением режима питания, что, по мнению большинства исследователей (Н. Л. Пахомовская и др., 2013; С. И. Эрдес и др., 2016; К. А. Nyrop et al., 2007), связано с нарушением циркадианного ритма эвакуаторной функции кишечника, являющегося одним из фундаментальных биоритмов, обеспечивающих нормальное пищеварение и усвоение пищевых веществ. В наших исследованиях мы обратили внимание на то, что разница в ИМТ между группами складывается не только из-за разницы в весе, но и из-за разницы в росте. У девочек-подростков из группы с высоким СЛД средние значения

роста ниже, что мы связываем как с низким уровнем содержания кальция в рационах питания подростков при высоком СЛД, так и обсужденным ранее эффектом разнонаправленного действия дисахаридов на усвоение кальция. Мы опираемся на убедительные доказательства того, что кость - это динамическая система, в которой на протяжении жизни человека происходит разрушение старой кости и формирование новой. По данным Умарходжаева Ф.Р. с соавторами (2019), а также Щеплягиной Л.А. (2008) увеличение длины тела в молодом возрасте происходит именно за счёт преобладания процессов формирования кости и накопления кальция в костной ткани: содержание кальция в костной ткани при рождении составляет 28 г, а к пубертатному возрасту достигает 1200–1500 г, но при условии нормальной обеспеченности организма кальцием.

Оптимальное функционирование отдельных систем и всего организма в целом организуют такие фундаментальные физиологические механизмы, как адаптация и гомеостаз. При этом, ведущая роль в адаптации организма к внешним воздействиям принадлежит сердечно-сосудистой системе, от состояния которой зависит эффективность срочной и долговременной адаптации к разным факторам среды, включая изменения в структуре и составе пищи (Н. А. Агаджанян и др., 2014). Как показали наши исследования, у девочек-подростков с высоким СЛД в питании чаще выявляются напряжения механизмов адаптации, а также - неудовлетворительная адаптация. Высокое потребление сахарозы в питании девочек-подростков негативно влияет на адаптационный потенциал из-за напряжения гомеостатического регулирования уровня глюкозы, изменений гормонального профиля и постабсорбтивных гипергликемических эффектов (А.Д. Цикуниб, 2016; В. И. Кобылянский, 2021). Длительный высокий СЛД в питании в конечном итоге может привести к негативным изменениям энергетического и структурно-метаболического гомеостаза.

Одним из перспективных направлений в развитии методологии в области физиологии пищеварения является моделирование желудочно-кишечного пищеварения в условиях *in vitro*, так как, во-первых - проведение испытаний с участием людей является дорогостоящим, ресурсоемким и спорным с этической точки зрения (Еременко В.Н. и др., 2019; Коротыко Г.Ф., 2020), а во-вторых - методы *in vitro* являются более быстрыми, менее дорогостоящими, менее трудоемкими, не имеют этических ограничений и позволяют проводить параллельные измерения относительно большого количества проб для скрининга (Dupont D. et al., 2019). Преимуществом методов *in vitro* является также высокая воспроизводимость, возможность выбора контролируемых условий и простота отбора проб на интересующем объекте (Ménard O. et al., 2014; Bohn T. et al., 2018). Широкое распространение в последние годы получил стандартизированный статический метод переваривания InfoGest в условиях *in vitro*, в котором предлагается набор стандартных условий, близких к физиологическим (Brodkorb A., et al., 2019).

Впервые, на основе изучения влияния различных концентраций сахарозы и лактозы на активность лактазы в бинарных средах (лактоза-сахароза) в условиях моделирования кишечного пищеварения *in vitro* на основе стандартизированного статического метода переваривания InfoGest, нами показано, что чем меньше концентрация лактозы в бинарных средах (лактоза-сахароза) и больше в них концентрация сахарозы, тем интенсивнее снижается активность лактазы. Влияние сахарозы на активность лактазы можно объяснить изменением реологических свойств ИКЖ. Имеются экспериментальные данные (А. И. Гнездилова и др., 2013), показывающие, что добавление сахарозы, пропорционально увеличению ее концентрации, приводит к увеличению плотности и вязкости водных растворов. Эти факторы влияют на кинетические характеристики фермента: в условиях более высокой плотности и вязкости раствора, в особенности при малых концентрациях лактозы, каталитическая активность лактазы замедляется. С другой стороны,

незначительное, в сравнении с ожидаемым, повышение активности лактазы при увеличении концентрации лактозы с 0,5 РВ до 1,0 РВ связано, как с увеличением вязкости бинарных растворов дисахаридов при увеличении концентрации примеси другого дисахарида, так и снижением растворимости самой лактозы. Полученные в модельном эксперименте данные, в сопоставлении с данными, полученными при изучении структуры и качества питания, позволили аргументировать снижение интенсивности переваривания лактозы при избыточном потреблении сахарозы в качестве одной из причин формирования «низкомолочного» типа у девочек - подростков с высоким СЛД в питании ввиду возможного проявления симптомов, схожих с симптомами недостаточности лактазы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования показали, что современным трендом в питании девочек - подростков в противовес правильному питанию, являющемуся фундаментальной основой здорового образа жизни, становится «сладкий» и «низкомолочный» тип питания, который приводит к развитию высокого СЛД в питании, независимо от этнической принадлежности. Пусковым сенсорным механизмом формирования высокого СЛД в питании является снижение вкусовой чувствительности к сладкому ввиду существенной разницы в относительной сладости сахарозы и лактозы. Показано, что механизм влияния высокого СЛД в питании на физиолого-биохимические процессы основан на разнонаправленном влиянии дисахаридов на важнейшие этапы обмена кальция, циркадианную регулярность биоритма кишечника, весо-ростовые показатели и адаптационный потенциал системы кровообращения, приводящий к нарушению кальциевого гомеостаза, риску развития брадиэнтерий, избыточной массы тела и снижению адаптационного потенциала системы кровообращения у девочек-подростков. Высокая частота встречаемости кариеса в группе девочек-подростков с высоким СЛД обусловлена выраженным кариесогенным действием сахарозы на фоне снижения кариостатического влияния лактозы,

приводящее к нарушению гомеостатических показателей полости рта, о чем свидетельствуют статистически значимые корреляционные связи разной направленности и интенсивности между содержанием в рационах питания дисахаридов с биохимическими показателями слюны.

Изучение влияния различных концентраций сахарозы и лактозы на активность лактазы в бинарных средах (лактоза-сахароза) в условиях моделирования тонкокишечного пищеварения *in vitro* показало, что чем меньше концентрация лактозы в бинарных модельных средах и больше концентрация сахарозы, тем интенсивнее снижается СГЛ, обусловленная снижением активности лактазы.

Результаты исследования существенно расширяют информационно-методологическую базу оценки функционального и донозологического состояния организма девочек-подростков, находящихся в группе риска в результате нарушений структуры и качества питания, а полученные новые знания о разнонаправленном влиянии дисахаридов пищи на важнейшие метаболические процессы и физиологические функции организма расширяют фундаментальные основы и нутрициологические аспекты медико-биологических технологий здоровьесбережения.

ВЫВОДЫ

1. Формирование «сладкого» и «низкомолочного» рациона питания у девочек-подростков разной этнической принадлежности приводит к высокому сахарозо-лактозному дисбалансу у 48,05% (ИСЛ > 7,5). У девочек-подростков из группы СЛД(в) содержание сахарозы в фактически складывающихся рационах питания в среднем в 1,78 раза больше, чем в группе СЛД(н) и в 1,43 раза больше верхнего физиологического уровня, а содержание лактозы в 1,52 раза меньше, чем в группе СЛД(н) и 2,03 раза меньше чем должно потребляться с разнообразными молочными продуктами, при условии соответствия рациона современным требованиям здорового питания.

2. Высокий СЛД в питании, из-за существенной разницы в относительной сладости сахарозы и лактозы, снижает вкусовую чувствительность к сладкому, меняет у девочек вкусовые предпочтения и запускает процесс формирования не только «сладкого», но и «низкомолочного» рациона питания; зависимость вкусовой чувствительности к сладкому от температуры носит характер колоколообразной кривой с максимумом при температуре тестируемого раствора $35\pm 3,0^{\circ}\text{C}$ и минимумами как при низкой ($4\pm 1,0^{\circ}\text{C}$), так и высокой ($70\pm 3,0^{\circ}\text{C}$) температурах; в состоянии натошак у подростков существенно повышается чувствительность к сладкому, и наоборот, снижается в состоянии не натошак.

3. У девочек-подростков из группы СЛД(в) в сравнении с СЛД(н) чаще выявляются нарушения циркадианного ритма кишечника легкой стадии (в 2,08 раза) и умеренной (в 4,77 раза), в 6,8% случаев встречается тяжелая стадия брадиэнтерий, выявляются симптомы, сопутствующие запору и сдвигу акрофазы циркадианного ритма эвакуаторной функции кишечника от оптимального утреннего периода в пессимальный послеполуденный период.

4. Низкие уровни потребления общего и молочного кальция, коррелирующие с высоким СЛД, приводят к большей распространенности симптомов недостаточности кальция среди девочек-подростков в группе СЛД(в) в сравнении с группой СЛД(н) в 6,67 раза.

5. У девочек - подростков в группе СЛД(в), средние значения ИМТ в 1,4 раза выше, чем в группе СЛД(н); выявляются в 31,1% случаях повышенная масса и в 2,7% случаев - избыточная масса тела. В группе СЛД(в) в 2,7 раза чаще выявляется напряжение механизмов адаптации, а в 6,8% случаев - неудовлетворительная адаптация, что демонстрирует относительно низкий уровень функциональных и регуляторно-адаптивных возможностей организма.

6. В группе СЛД(в) в сравнении с группой СЛД(н) распространенность кариеса и его интенсивность, оцененная по индексу КПУз, выше в 4,53 раза и 8,32 раза соответственно. Высокий СЛД в питании у девочек-подростков

приводит к негативной динамике важнейших биохимических параметров слюны: снижает СС в 1,86 раза, ПНС в 1,25 раза, рН в 1,13 раза, буферную емкость слюны по кислоте в 1,27 раза и МПС в 1,68 раза; повышает ВС, содержание лактата и Ca^{2+} в 1,81 раза, 1,79 раза и 1,23 раза соответственно, что в совокупности нарушает равновесие процессов деминерализации и реминерализации эмали и способствует развитию кариеса.

7. При изучении влияния различных концентраций сахарозы и лактозы на активность лактазы в бинарных средах (лактоза-сахароза) в условиях моделирования тонкокишечного пищеварения *in vitro* выявлена закономерность: чем меньше концентрация лактозы в бинарных (лактоза-сахароза) модельных средах и больше в них концентрация сахарозы, тем интенсивнее снижается СГЛ ($p=0,044$); экстраполяция результатов модельного эксперимента на нутрициологические исследования позволяет обосновать «снижение активности лактазы и интенсивности переваривания лактозы на фоне избыточного потребления сахарозы» как причину формирования «низкомолочного» рациона у девочек-подростков с высоким СЛД в питании.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Материалы диссертационного исследования рекомендуются для включения в программы медико-гигиенического обучения населения, а также использованы в рамках реализации здоровьесберегающих технологий, направленных на профилактику риска развития алиментарно-зависимых заболеваний у детей и подростков.

2. Для экспресс-оценки уровня СЛД у подростков рекомендуется использовать разработанные анкеты по изучению структуры и режима питания в виде матриц вопросов и ответов.

3. Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать при оценке качества питания подростков использование показателей: «рекомендуемый уровень потребления лактозы», «индекс сахароза/лактоза

(ИСЛ)», «уровень СЛД», «рекомендуемый уровень молочного кальция».

4. Для неинвазивной диагностики обеспеченности кальцием подростков рекомендуется использовать опросник «Распространенность симптомов недостаточности кальция».

5. Предложенный методологический подход моделирования тонкокишечной фазы пищеварения, имитирующего как условия близкие к физиологическим, так и условия дисбаланса нутриентов, ферментируемых на этапе кишечной фазы пищеварения, может быть рекомендован к применению при проведении научных исследований по изучению факторов, влияющих на активность пищеварительных ферментов.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Необходимо дальнейшее проведение исследований по выявлению физиолого-биохимических механизмов влияния СЛД на антиоксидантный статус, когнитивные способности, состояние зрения и возможность формирования пищевых аддикций у девочек-подростков, с последующей разработкой и обоснованием здоровьесберегающих технологий, направленных на повышение функциональных возможностей организма девочек-подростков и снижение риска развития социально-значимых заболеваний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абатуров, А.Е. Лактазная недостаточность у детей / А.Е. Абатуров, А.А. Никулина, Л.Л. Петренко // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2015. – Том. 7. – № 2. – С. 51-63.
2. Абрамова, Н.И. Состояние отрасли молочного скотоводства в мире, России и Вологодской области / Н.И. Абрамова, О.Л. Хромова, Г.С. Власова, Л.Н. Богорадова // АгроЗооТехника. – 2018. – №2.
3. Агаджанян, Н.А. Этнический аспект адаптационной физиологии и заболеваемости населения / Н.А. Агаджанян, И.И. Макарова // Экология человека. – 2014. – № 3. – С. 3-13.
4. Акамова, А.В. Здоровое питание: тренды и перспективы / А.В. Акамова, Е.В. Вишняков, Д.С. Грицаненко и др. // – Новосибирск: Новосибирский государственный технический университет, 2020. – 230 с.
5. Баев, О.А. Адаптационный потенциал сердечно-сосудистой системы организма учащихся / О.А. Баев // Научный вестник государственного образовательного учреждения Луганской Народной Республики "Луганский национальный аграрный университет". – 2018. – № 3. – С. 108-116.
6. Батурин, А.К. Роль кальция в обеспечении здоровья и снижении риска развития социально значимых заболеваний / А.К. Батурин, Х.Х. Шарафетдинов, В.М. Коденцова // Вопросы питания. – 2022. – Т. 91. – № 1. – С. 65-75.
7. Безрукова, Д.А. Ожирение у детей: состояние проблемы / Д.А. Безрукова, А.А. Джумагазиев, М.В. Богданьяц // Астраханский медицинский журнал. – 2017. – Т. 12. – № 3. – С. 13-21.
8. Безрукова, Д.А. Ожирение у детей: состояние проблемы / Д.А. Безрукова, А.А. Джумагазиев, М.В. Богданьяц и др. // Астраханский медицинский журнал. – 2017. – Т. 12. – № 3. – С. 13-21.

9. Бельмер, С.В. Лактазная недостаточность: современная концепция питания / С.В. Бельмер // Лечащий врач. – 2023. – Т. 26. – № 6. – С. 35-41. – DOI 10.51793/OS.2023.26.6.005.
10. Богданова, Н.М. Лактазная недостаточность и непереносимость лактозы: основные факторы развития и принципы диетотерапии / Н.М. Богданова // Медицина: теория и практика. – 2020. – Т. 5. – № 1. – С. 62-70.
11. Болотова, Н.В. Особенности нейроэндокринно-иммунного статуса подростков с ожирением / Н.В. Болотова, Н.Ю. Райгородская, А.П. Аверьянов и др. // Вопросы детской диетологии. – 2020. – Т. 18. – № 2. – С. 15-22.
12. Брин В.Б. Физиология человека в схемах и таблицах: учеб. пособие / В.Б. Брин. – 4е изд., стер. – СПб.: Издательство «Лань», 2017. – 608 с.
13. Вертячих, В.С. Тренды здорового питания в странах Европейского союза / В.С. Вертячих // Студенческая наука и XXI век. – 2018. – № 16-1. – С. 30-32.
14. Волкова, Л.Ю. Алиментарные факторы формирования костной ткани у детей и подростков. Пути профилактики возможных нарушений / Л.Ю. Волкова // Российский медико-биологический вестник. – 2011. – № 3. – С. 23-29.
15. Волкова, Л.Ю. Изучение целесообразности использования в питании уязвимых групп населения обогащенного продукта на основе козьего молока / Л.Ю. Волкова, Е.А. Никитина, С.В. Орлова // Медицинский алфавит. – 2023. – № 8. – С. 14-22.
16. Гнездилова, А.И. Исследование растворимости лактозы в присутствии глюкозы и сахарозы / А.И. Гнездилова, Л.А. Куренкова // Молочнохозяйственный вестник. – 2013. – № 3 (11). – С. 21-27.
17. Доценко, В.А. Питание и здоровье школьников / В.А. Доценко, А.Н. Мощев // Безопасность жизнедеятельности. – 2013. – № S4. – С. 12-15.
18. Дулаев, А.К. Деформации позвоночника / А.К. Дулаев, Д.И. Кутянов, В.А. Мануковский. – СПб.: ООО "Издательство Фолиант", 2019. – 56

с.

19. Еременко, В.Н. Физиология пищеварения и основы рационального питания / В.Н. Еременко, А.В. Лыткин, И.В. Мишагина, О.В. Синько, Г.Е. Тюпенькова, И.Г. Лучинина // Вестник воронежского государственного университета инженерных технологий. – 2019. – Т. 81. – № 4 (82). – С.159-165.

20. Жихарева, Н.С. Диагностика и лечение лактазной недостаточности в амбулаторной практике / Н.С. Жихарева // Медицинский совет. – 2012. – С. 78-82.

21. Здравоохранение в России: статистический сборник // Федеральная служба государственной статистики. М.: Росстат. – 2021. – 171 с.

22. Иванова, А.В. Лактазная недостаточность в патогенезе функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у детей грудного возраста / А.В. Иванова, В.А. Курьянинова, А.В. Ягупова и др. // Вестник молодого ученого. – 2015. – Т. 10. – № 3. – С. 27-32.

23. Карамзин, А.М. Влияние микрофлоры ЖКТ на ожирение. Применение пробиотиков как лекарственных средств / А.М. Карамзин, Н.М. Терешин // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2018. – С. 112-119.

24. Кобылянский, В.И. Роль контринсулярных гормонов в регуляции гомеостаза глюкозы и патогенезе сахарного диабета 2-го типа при ХОБЛ / В.И. Кобылянский // Проблемы Эндокринологии. – 2021. – № 67(2). – С. 93-101.

25. Козлов, А.И. Связанные с потреблением углеводов продуктовнутрициологические и генетические риски развития ожирения у коренных северян / А.И. Козлов // Вопросы питания. – 2019. – Том. 88. – № 1. – С. 5-16.

26. Комаров, Ф.И. Десинхронизация биологических ритмов как ответ на воздействие факторов внешней среды / Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт, Т.К. Бреус, С.М. Чибисов // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95. – № 6. – С. 502-512.

27. Комарова, Е.В. Нарушение моторики толстой кишки при хронических запорах у детей / Е.В. Комарова, А.В. Петрова, А.С. Потапова и др. // Российский педиатрический журнал. – 2007. – № 4. – С. 28-30.

28. Конь, И.Я. Пищевые предпочтения детей школьного возраста в отношении молока и молочных продуктов / И.Я. Конь, Л.Ю. Волкова, Г.В. Ивановская и др. // Вопросы детской диетологии. – 2006. – Т. 4. – № 2. – С. 47-49.

29. Корниенко, Е.А. Первичная и вторичная лактазная недостаточность у детей / Е.А. Корниенко, Д.Ф. Сердюк, А.Б. Чухловин // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – № 5(105). – С. 60-61.

30. Коротько, Г.Ф. Физиология органов системы пищеварения: учеб. пособие / Г.Ф. Коротько. – 1-е изд. – М.: Издательство Юрайт, 2020. – 297 с.

31. Кузнецова, Ж.А. Влияние кальций-фосфорного обмена на развитие стоматологических заболеваний / Ж.А. Кузнецова // Бюллетень Северного государственного медицинского университета. – 2018. – № 1(40). – С. 150-152.

32. Леонтьев, В.К. Методы исследования ротовой жидкости и состояния твердых тканей зубов / В.К. Леонтьев // Институт стоматологии. – 2013. - № 4. – С. 86-88.

33. Мансурова, Г.Ш. Минеральная плотность кости и обеспеченность кальцием детей школьного возраста с патологией опорно-двигательного аппарата / Г.Ш. Мансурова, И.В. Рябчиков, С.В. Мальцев // Практическая медицина. – 2020. – Т. 18. – № 4. – С. 82-87.

34. Мартинчик, А.Н. Анализ фактического питания детей и подростков России в возрасте от 3 до 19 лет / А.Н. Мартинчик, А.К. Батурин, Э.Э. Кешабянц и др. // Вопросы питания. – 2017. – Т. 86. – № 4. – С. 50-60.

35. Международный форум молочных аналитиков. Потребление молочной продукции в мире: медицинские нормы и реальные показатели. – 2017.

36. Мельникова, И.Ю. Запоры у детей / И.Ю. Мельникова и др. – 3-е

издание, переработанное и дополненное. – М.: Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2020. – 160 с.

37. Ноздрачев, А.Д. Нормальная физиология: учебник / А.Д. Ноздрачев, П.М. Маслюков. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 1088 с.

38. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21 // Утверждены руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека - Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 22. 07. 2021.

39. Об утверждении рекомендаций по рациональным нормам потребления пищевых веществ и продуктов, отвечающих современным требованиям здорового питания: приказ Министерства здравоохранения РФ. – 2016 г. – № 614.

40. Павловская, Е.В. Влияние избыточного потребления сахара на здоровье детей / Е.В. Павловская // Вопросы практической педиатрии. – 2017. – Т. 12. – № 6. – С. 65-69.

41. Пахомовская, Н.Л. Рациональная терапия хронических запоров при нарушении моторики толстой кишки у детей / Н.Л. Пахомовская, А. С. Потапов // Медицинский совет. – 2013. – № 1-2. – С. 24-29.

42. План действий в области пищевых продуктов и питания на 2015–2020 гг. // Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро. – Копенгаген. – 2015.

43. Распространённость и структура заболеваемости сколиозом: этиология, патогенез и социальная значимость патологии в современных условиях / Ф.Р. Умарходжаев, Ж.А. Собиров, У.Б. Сангилов и др. // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2019. – № 4. – С. 87-91.

44. Рединова, Т.Л. Диагностика в терапевтической стоматологии / Т.Л. Рединова, Н.Р. Дмитрикова, А.С. Япеев. – Ростов н/Д.: Феникс, 2006. – 144 с.

45. Северин, Е.С. Биохимия: учебник / под ред. Е.С. Северина. - 5-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР - Медиа, 2019. – 768 с.
46. Скрипкина, Г.И. Количественная оценка уровня минерализующего потенциала ротовой жидкости у детей / Г.И. Скрипкина, Е.В. Екимов, Ю.Б. Никитин, А.П. Коршунов, Т.Л. Бернецын // Проблемы стоматологии. – 2020. – Т. 16 (1). – С. 127-132.
47. Скрипкина, Г.И. Проблема дисбактериоза кишечника. Основные подходы к коррекции / П.А. Бакумов, Ю.В. Козыренко, О.А. Скиндер, Е.И. Кочетова // Лекарственный вестник. – 2015. – Т. 9. – № 2(58). – С. 38-42.
48. Соколова, Н.В. Анализ результатов мониторинга фактического питания подростков старшего школьного возраста / Н.В. Соколова, И.Г. Гончарова, О.И. Губина // Здоровье молодежи: новые вызовы и перспективы: монография: в 5 т. Том 2. – М.: Издательство "Научная книга", 2019. – С. 323-338.
49. Социально-экономические показатели 2018 г.: регионы России. // Федеральная служба государственной статистики. – М. – 2018 г.
50. Студеникин, В.М. Кальципенические состояния в педиатрии и нейропедиатрии: подходы к профилактике и лечению / В.М. Студеникин // Лечащий врач. – 2022. – Т. 25. – № 9. – С. 34-38.
51. Тутельян, В.А. Научные основы здорового питания / В.А. Тутельян, А.И. Вялков, А.Н. Разумов и др. – М.: Издательский дом «Панорама», 2010. – 816 с.
52. Тутельян, В.А. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детского населения РФ: мультицентровое исследование / В.А. Тутельян, А.К. Батурин, И.Я. Конь и др. // Педиатрия. – 2014. – Т. 93. – № 5. – С. 28-31.
53. Тутельян, В.А. Роль пищевых волокон в питании человека / Под ред. В.А. Тутельяна, А.В. Погожевой, В.Г. Высоцкого. – М.: Фонд «Новое тысячелетие», – 2008.

54. Тутельян, В.А. Химический состав и калорийность российских продуктов питания / В. А. Тутельян. – М.: ДеЛи плюс, – 2012. – С. 283.
55. Уголев, А.М. Теория адекватного питания / А.М. Уголев. – СПб. Наука, – 1991. – 272 с.
56. Уголев, А.М. Детальная характеристика ферментного спектра тонкой кишки крыс в раннем постнатальном периоде / А.М. Уголев, Н.М. Тимофеева, В.В. Егорова и др. // Физиол.журн. им. И. М. Сеченова. – 1992. – Т. 78. – № 8. – С. 21-28.
57. Уголев, А.М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций / А.М. Уголев. – Наука, – 1985. – 544 с.
58. Хавкин, А.И. Непереносимость лактозы: современные подходы к диагностике и лечению / А. И. Хавкин // Вопросы диетологии. – 2020. – Т. 10. – № 1. – С. 59-67.
59. Хамраева, Ф.М. Актуальные проблемы ожирения среди детей и подростков и методы их профилактики / Ф.М. Хамраева // Интернаука. – 2020. – № 18-1(147). – С. 57-58.
60. Ханевич, М.Д. Факторы риска и профилактика колоректального рака / М. Д. Ханевич, А. В. Хазов, Г. Н. Хрыков, О. А. Меджидов // Профилактическая медицина. – 2019. – Т. 22. – № 3. – С. 107-111.
61. Цикуниб, А.Д. Активность ферментов желудочно-кишечного тракта в условиях различного содержания сахарозы в рационе питания / А.Д. Цикуниб, С.Р. Кайтмесова // Научные труды III съезда физиологов СНГ. – 2011. – С. 132.
62. Цикуниб, А.Д. Зависимость порога вкусовой чувствительности к сахарозе у детей от уровня потребления сахарозы / А. Д. Цикуниб, С. Р. Кайтмесова // Вопросы детской диетологии. – 2013. – С. 69-71.
63. Цикуниб, А.Д. Количественные методы проверки сенсорных способностей человека: Лабораторный практикум. - Майкоп: АГУ, 2011. - 48 с.
64. Цикуниб, А.Д. Современные представления о сахарозо-изомальтазном комплексе тонкого кишечника млекопитающих / А.Д. Цикуниб,

Ю.А. Дьяченко // Научно-информационный журнал НИИ комплексных проблем АГУ «Наука: комплексные проблемы», – 2014. – №2.- С. 51-60.

65. Цикуниб, А.Д. Физиолого-биохимические механизмы адаптации пищеварительной системы к высоким концентрациям сахарозы / А.Д. Цикуниб // Фундаментальные и прикладные аспекты физиологии пищеварения и питания: Всероссийский симпозиум с международным участием, посвященный 90-летию со дня рождения академика А. М. Уголева (Санкт-Петербург, 15-17 марта 2016 года). – 2016. – С. 122-124.

66. Чибисов, С.М. Хронобиология и хрономедицина / Под ред. С. М. Чибисова, С. И. Рапопорта, М. Л. Благоднарова. – М.: Российский университет дружбы народов (РУДН), 2018. – 828 с.

67. Шарафетдинов, Х.Х. Диетическая коррекция метаболических нарушений у пациентов с диабетической нефропатией / Х.Х. Шарафетдинов, О.А. Плотникова, Р.И. Алексеева, В.В. Пилипенко, В.М. Воробьева // Вопросы питания. – 2022. – Т. 91. – № 5 (543). – С. 87-94.

68. Шемеровский, К.А. Метод хроноэнтерографии и циркадианная брадиэнтерия / К.А. Шемеровский // Клиническая патофизиология. – 2018. – Т. 24. – № 3. – С. 53-59.

69. Шемеровский, К.А. Околосуточный ритм ректальной реактивности у лиц с регулярной и нерегулярной эвакуаторной функцией кишечника / К.А. Шемеровский // Бюллетень exper. биол. и мед. – 2010. – Т. 134. – № 12. – С. 654-656.

70. Щеплягина, Л.А. Эффективность пищевой профилактики нарушений роста в дошкольном возрасте / Л.А. Щеплягина и др. // Педиатрия. – 2008. – Т. 87. – № 3. – С. 68-72.

71. Эрдес, С.И. Запоры у детей: распространенность, клинические особенности, современные подходы к лечению / С.И. Эрдес, Б.О. Мацукатова // Вопросы практической педиатрии. – 2016. – Т. 11. – № 4. – С. 73-78.

72. Ямилова, О.Ю. Оценка фактического питания подросткового населения города Уссурийск. / О.Ю. Ямилова, В.К. Ковальчук, А.Г. Саенко // Научно-медицинский вестник центрального черноземья. – 2020. – № 79. – С. 81-87.

73. Abarca-Gómez, L. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults / L. Abarca-Gómez, Z.A. Abdeen, Z.A. Hamid et al. // *The Lancet*. – 2017. – Vol. 390. – P. 2627-2642.

74. Alamoudi, A. Role of Salivary Biomarkers in Diagnosis and Detection of Dental Caries: A Systematic Review. *Diagnostics (Basel)* / A. Alamoudi A., R. Alamoudi, Y. Gazzaz., A.M. Alqahtani. – 2022. - № 12(12). – P. 3080.

75. Alexandru, H. Prevalence of 25-OH-Vitamin D and Calcium Deficiency in Adolescent Idiopathic Scoliosis / H. Alexandru, C. Adham, U. Alexandru // *J Med Life*. – 2020. – P. 260-264.

76. Andrysiak-Karmińska, K. Factors Affecting Dental Caries Experience in 12-Year-Olds, Based on Data from Two Polish Provinces / K. Andrysiak-Karmińska, A. Hoffmann-Przybylska, P. Przybylski, Z. Witkowska, E. Walicka, M. Borysewicz-Lewicka, I. Gregorczyk-Maga, M. Rahnama, K. Gerreth, J. Opydo-Szymaczek // *Nutrients*. – 2022. № 14(9). – P. 1948.

77. Areco, V. Dietary and pharmacological compounds altering intestinal calcium absorption in humans and animals / V. Areco, M. A. Rivoira, V. Rodriguez et. al. // *Nutr. Res. Rev.* – 2015. – Vol. 28, № 2. – P. 83–99.

78. Arroyo, R. Treatment of Infectious Mastitis during Lactation: Antibiotics versus Oral Administration of Lactobacilli Isolated from Breast Milk / R. Arroyo, V. Martin, A. Maldonado et al. // *Clin Infect Dis*. – 2010.

79. Augustin, L.S.A. Glycemic index, glycemic load and glycemic response: An International Scientific Consensus Summit from the International Carbohydrate

Quality Consortium (ICQC)/ L.S.A. Augustin, C.W.C. Kendall, D.J.A. Jenkins et al. // *Nutr. Metab. Cardiovasc.* – 2015. – Vol. 25. – P. 795–815.

80. Azaïs-Braesco, V. A review of total & added sugar intakes and dietary sources in Europe / V. Azaïs-Braesco, D. Sluik, M. Maillot et al. // *Nutr J.* – 2017. – № 16. – P. 6.

81. Bailey, R.L. Sources of added sugars in young children, adolescents, and adults with low and high intakes of added sugars / R.L. Bailey, V. L. Fulgoni, A. E. Cowan et al. // *Nutrients.* – 2018. – P. 102.

82. Barber, T.M., Kabisch, S., Pfeiffer, A.F.H., Weickert, M.O. The Health Benefits of Dietary Fibre / T.M. Barber, S. Kabisch, A.F.H. Pfeiffer, M.O. Weickert. *Nutrients.* – 2020. - № 12(10). – P. 3209.

83. Bart, v.d. H. Microbial Regulation of Host Physiology by Short-chain Fatty Acids / Bart van der Hee, J.M. Wells // *Special issue: regulation of human health by the microbiota.* – 2021-. № 29. P. 700-712.

84. Bayless, T. Non-persistence and Lactose Intolerance / Bayless Theodore, M., Brown Elizabeth, Paige David M // – *Curr Gastroenterol Rep.* – 2017. - № 19. – P. 23.

85. Bielik, V. Bioaccessibility and bioavailability of minerals in relation to a healthy gut microbiome / V. Bielik, M. Kolisek // *Int J Mol Sci.* – 2021 – P. 22.

86. Bohn, T. Correlation between in vitro and in vivo data on food digestion. What can we predict with static in vitro digestion models? / Bohn, T., Carriere, F., Day, L., Amelie, D., Egger, L., et al. // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* – 2018. - № 58(13). – P. 2239–61.

87. Brantsæter, A.L. Does milk and dairy consumption during pregnancy influence fetal growth and infant birthweight? / A.L. Brantsæter, A.S. Olafsdottir, E. Forsum, S.F. Olsen, I. Thorsdottir // *A systematic literature review. Food Nutr. Res.* – 2012. - № 56. - P. 20050.

88. Brodkorb, A. INFOGEST static in vitro simulation of gastrointestinal food digestion / A. Brodkorb, L. Egger, M. Alminger, P. Alvito, R. Assunção et al. // *Nat. Protoc.* – 2019.- № 14(4).- P. 991–1014.
89. Burke, S.J. Liquid Sucrose Consumption Promotes Obesity and Impairs Glucose Tolerance Without Altering Circulating Insulin Levels / S.J. Burke, H.M. Batdorf, T.M. Martin, D.H. Burk, R.C. Noland, C.R. Cooley, M.D. Karlstad, W.D. Johnson, J.J. Collier. *Obesity (Silver Spring)*. – 2018. - № 26(7). – P. 1188-1196.
90. Canani, R.B. Diagnosing and treating intolerance to carbohydrates in children / R.B. Canani, V. Pezella, A. Amoroso et al. // *Nutrients*. – 2016. – P.157.
91. Caroli, A. Invited review: Dairy intake and bone health: a viewpoint from the state of the art / A. Caroli, A. Poli, D. Ricotta et al. // *Journal of Dairy Science*. – 2011. – P. 5249-62.
92. Casellas, F. Development, validation, and applicability of a symptoms questionnaire for lactose malabsorption screening / F. Casellas, E. Varela et al. // *Dig. Dis. Sci.* – 2009. – № 54 (5). – P. 1059-1065.
93. Catanzaro, R. Lactose intolerance: an update on its pathogenesis, diagnosis and treatment / R. Catanzaro, M. Sciuto, F. Marotta // *Nutrition Research*. – 2021. – Vol. 89, № 5. – P. 23-34.
94. Cohen, T.R. Bone health is maintained, while fat mass is reduced in pre-pubertal children with obesity participating in a 1-year family-centered lifestyle intervention / T.R. Cohen, T.J. Hazell, C.A. Vanstone et al // *Calcif Tissue Int.* – 2017. – № 101. – P. 612–22.
95. Çolak, H. Early childhood caries update: a review of causes, diagnoses, and treatments / H. Çolak, Ç.T. Dülgergil, M. Dalli et al. // *J Nat Sci Biol. Med.* – 2013. – № 4. – P. 29–38.
96. Daly, K. Dietary supplementation with lactose or artificial sweetener enhances swine gut lactobacillus population abundance. K. Daly, A.C. Darby, N. Hall, A. Nau, D. Bravo, S.P. Shirazi-Beechey // *Nutr.* – 2014. – Vol. 111, № S30–S35.

97. De Lamas, C. Effects of dairy product consumption on height and bone mineral content in children: a systematic review of controlled trials / De Lamas, C., De Castro, M. J., Gil-Campos, M., Gil, A., Couce, M. L., and Leis, R. // *Nutr.* – 2019. – Vol. 10, № S88–S96.
98. De Oliveira Otto M.C. Serial measures of circulating biomarkers of dairy fat and total and cause-specific mortality in older adults: The cardiovascular health study / De Oliveira Otto M.C., Lemaitre R.N., Song X., King I.B. // *American Journal of Clinical - Nutrition.* - 2018. - № 108. - P. 476-484.
99. Dennis, A.S. Yogurt, cultured fermented milk, and health: a systematic review / A. S. Dennis, A. D. Savaiano, W. R. Hutkins // *Nutr Rev.* – 2021. – № 79(5). – P. 599-614.
100. Dietary Guidelines for Americans 2015–2020 / US Department of Agriculture. 8th Edition. – 2015.
101. Drewnowski, A. The contribution of milk and milk products to micro-nutrient density and affordability of the U.S. diet / A. Drewnowski // *J Am Coll Nutr.* – 2011. – P. 422-8.
102. Du, Q. Sucrose promotes caries progression by disrupting the microecological balance in oral biofilms: an in vitro study / Du, Q., Fu, M., Zhou, Y., Cao, Y., Guo, T., Zhou, Z., Li, M., Peng, X., Zheng, X., Li, Y., Xu, X., He, J., Zhou, X. *Sci Rep.* – 2020. - № 10(1). – P. 2961.
103. Dupont, D. Can dynamic in vitro digestion systems mimic the physiological reality? / Dupont D, Alric M, Blanquet-Diot S, Bornhorst G, Cueva C, et al. // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* – 2019. - № 59(10). P. 1546–62.
104. Evershed, R.P. Dairy farming, disease and the evolution of lactase resistance in Europe / R.P. Evershed, G. Davey Smith, M. Roffett-Salk et al. // *Nature.* – 2022. – P. 336–345.
105. Fuchs, M.A. Sugar-sweetened beverage intake and cancer recurrence and survival in CALGB 89803 (Alliance) / M. A. Fuchs, K. Sato, D. Niedzwiecki et al. // *PLoS One* – 2014. – № 9 – P. 125-234.

106. Geiker, N.R.W. Impact of whole dairy matrix on musculoskeletal health and aging-current knowledge and research gaps / N.R.W. Geiker, C. Mølgaard, S. Iuliano et al. // *Osteoporos Int.* – 2020. – № 31(4). – P. 601-615.
107. Gerbault, P. Evolution of lactase persistence: an example of human niche construction / P. Gerbault, A. Liebert, Y. Itan, F. Powell, M. Currat, J. Burger et al. // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* – 2011. - № 366. - P. 863–877.
108. Gupta, P. Role of sugar and sugar substitutes in dental caries: a review / P. Gupta, N. Gupta, A.P. Pawar, S.S. Birajdar, A.S. Natt, H.P. Singh // *ISRN Dent.* – 2015. - № 29. – P. 519421.
109. Hämäläinen, M.M. Comparison of the effect of gluconate, lactose, and xylitol on bone recalcification in calcium-deficient rats / M. M. Hämäläinen, M. Knuuttila, M. Svanberg et al. // *Bone.* – 1990. – № 11(6). – P. 429-38.
110. Hartman-Petrycka, M. Sweet, Salty, and Umami Taste Sensitivity and the Hedonic Perception of Taste Sensations in Adolescent Females with Anorexia Nervosa / M. Hartman-Petrycka, E. Klimacka-Nawrot, K. Ziora, W. Suchecka, P. Gorczyca, K. Rojewska et al.// *Nutrients.* 2022.
111. Hasegawa, M. Efficacy of incremental loads of cow's milk as a treatment for lactose malabsorption in Japan / M. Hasegawa, K. Okada, S Nagata, S. Sugihara // *World J Clin Cases.* – 2023. - № 11(4). – P. 797-808.
112. He, W. Effects of Calcium Source, Inulin, and Lactose on Gut-Bone / W. He, Z. Xie, R. Thøgersen, M.K. Rasmussen, L.F. Zachariassen, N.R. Jørgensen, J.V. Nørgaard, H.J. Andersen, D.S. Nielsen, A.K. Hansen, H.C Bertram, // *Associations in an Ovariectomized Rat Model. Mol Nutr Food Res.* - 2022. - № 66(8). – P. 2100883.
113. Head, D. In silico modelling to differentiate the contribution of sugar frequency versus total amount in driving biofilm dysbiosis in dental caries / D.A. Head, D. Devine, P.D. Marsh // *Sci Rep.* – 2017. - № 7(1). – P. 17413.
114. Heaney, P.R. Calcium, dairy products and osteoporosis / P. R. Heaney // *J. Am. College Nutr.* – 2000. – V. 19, № 2. – P. 83-99.

115. Hegde, S. A comparative evaluation of salivary flow rate, pH, buffering capacity, calcium and total protein levels in pregnant and non-pregnant women / S. Hegde, N.S. Thakur, S. Kohli, V. Shukla, A. Siddiqui, P. Patel, S. Payasi // *Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research*. – 2016. - № 4. – P. 92.

116. Hodges, J.K. Lactose intolerance and bone health: the challenge of ensuring adequate calcium intake / J.K. Hodges, S. Cao, D.P. Cladis, C.M. Weaver // *Nutrients*. - 2019. - № 11. – P. 718.

117. Horst, K.W.T. Fructose Consumption, Lipogenesis, and NonAlcoholic Fatty Liver Disease / K.W.T. Horst, M.J. Serlie // *Nutrients*. – 2017. – № 9. – P. 981.

118. Islas-Granillo, H. Salivary parameters (Salivary flow, pH and buffering capacity) in stimulated saliva of Mexican elders 60 years old and older / H. Islas-Granillo, S.A. Borges-Yañez, C.E. Medina-Solís, C.A. Galan-Vidal, J.J. Navarrete-Hernández, M. Escoffié-Ramirez, G. Maupomé // *West Indian Medical Journal*. – 2014. - № 63. – P. 758–65.

119. Islas-Granillo, H. Self-reported oral hygiene practices with emphasis on frequency of tooth brushing: A cross-sectional study of Mexican older adults aged 60 years or above / H. Islas-Granillo, J.F. Casanova-Rosado, R. de la Rosa-Santillana, A.J. Casanova-Rosado, R. Islas-Zarazúa, M.L. Márquez-Corona, V. Rueda-Ibarra, S.I. Jiménez-Gayosso, J.J. Navarrete-Hernández, C.E. Medina-Solís // *Medicine (Baltimore)*. – 2020. - № 99(36). P. 21622.

120. Jensen, T. Fructose and sugar: a major mediator of non-alcoholic fatty liver disease / T. Jensen, M. F. Abdelmalek, S. Sullivan et al. // *J Hepatol*. – 2018. – № 68. – P. 1063–75.

121. Johnson, R.K. Dietary sugars intake and cardiovascular health: a scientific statement from the American Heart Association / R. K. Johnson, L. J. Appel, M. Brands // *Circulation*. – 2009. – № 120. – P. 1011.

122. Kang, K. Effects of milk and milk-product consumption on growth among children and adolescents aged 6-18 years: a meta-analysis of randomized controlled

trials / K. Kang, F. S. Olusola, A. W. Hope // *Adv Nutr.* – 2019 – Vol. 10 (2). – P. 250-261.

123. Keller, A. Sugar-sweetened beverages, vascular risk factors and events: a systematic literature review / A. Keller, B. L. Heitmann, N. Olsen // *Public Health Nutr.* – 2014. – № 18. – P. 1–10.

124. Khan, T.A. Controversies about sugars: results from systematic reviews and meta-analyses on obesity, cardiometabolic disease and diabetes / T. A. Khan, J. L. Sievenpiper // *Eur J Nutr.* – 2016. – Vol. 55. – P. 25–43.

125. Kwak, H. Revisiting lactose as an enhancer of calcium absorption *Int. / H.Kwak, Won-Jae Lee, Mee-Ryung Lee. // Dairy J.* – 2012. – № 22. – P. 147.

126. Lappe, J.M. The effect of increasing dairy calcium intake of adolescent girls on changes in body fat and weight / J. M. Lappe, D. J. McMahon, A. Laughlin et al. // *Am J Clin Nutr.* – 2017. – № 105 (5). – P. 1046-1053.

127. Lau, E.M. Benefits of milk powder supplementation on bone accretion in Chinese children / E. M. Lau, H. Lynn, Y. Chan et al. // *Osteoporos Int.* – 2004. – № 15 (8). – P. 654-658.

128. Leis, R. Effect of prebiotic and probiotic supplements on lactase deficiency and lactose intolerance: a systematic review of controlled trials / R. Leis, M.-J. de Castro, C. de Lamas, R. Picáns, M.L. Couce // *Nutrients.* – 2020. – №12. – P. 1487.

129. Li, X. Effects of Whole Milk Supplementation on Gut Microbiota and Cardiometabolic Biomarkers in Subjects with and without Lactose Malabsorption / X. Li, J. Yin, Y. Zhu, X. Wang, X. Hu, W. Bao, Y. Huang, L. Chen, S. Chen, W. Yang, Z. Shan, L. Liu // *Nutrients.* – 2018. - № 10(10). – P. 1403.

130. Luger, M. Sugar-sweetened beverages and weight gain in children and adults: a systematic review from 2013 to 2015 and a comparison with previous studies / M. Luger, M. Lafontan, M. Bes-Rastrollo et al. // *Obes Facts.* – 2017. – № 10. – P. 674–93.

131. M´enard, O. Validation of a new in vitro dynamic system to simulate infant digestion / O. M´enard, T. Cattenoz, H. Guillemin [et al.] // *Food Chemistry*. – 2014. – Vol. 45. – P. 1039-1045
132. Magriplis, E. Dietary Sugar Intake and Its Association with Obesity in Children and Adolescents / E. Magriplis, G. Michas, E. Petridi, G.P. Chrousos, E. Roma, V. Benetou, N. Cholopoulos, R. Micha, D. Panagiotakos, A. Zampelas // *Children (Basel)*. – 2021 - № 8(8). – P. 676.
133. Malik, V.S. Sugar-sweetened beverages and weight gain in children and adults: a systematic review and meta-analysis / V. S. Malik, A. Pan, W. C. Willett et al. // *Am J Clin Nutr*. – 2013. – № 98. – P.1084–1102.
134. Matte, J.J. The importance of milk as a source of vitamin B12 for human nutrition / J. J. Matte, M. Britten, C. L. Girard // *Front*. – 2014. – № 4. – P. 32–37.
135. Mickenautsch, S. Sugar-free chewing gum and dental caries: a systematic review / S. Mickenautsch, S. C. Leal, V. Yengopal // *Appl. Oral. Sci*. – 2007. – № 15. – P. 83-88.
136. Moynihan, P.J. Effect on caries of restricting sugars intake / P. J. Moynihan, S. A. Kelly // *Dent Res*. – 2014. – № 93. – P. 8–18.
137. Moynihan, P.J. Sugars and dental caries: evidence for setting a recommended threshold for intake / P. Moynihan // *Adv Nutr*. – 2016. – № 7. – P. 149–156.
138. Newens, K.J. A review of sugar consumption from nationally representative dietary surveys across the world / K.J. Newens, J. Walton // *J Hum Nutr Diet*. – 2016. – P. 225–240.
139. Nutrition and food systems // A report by the High Level Panel of Experts on Food Security and Nutrition of the Committee on World Food Security, Rome. HLPE. – 2017.
140. Nyrop, K.A. Costs of health care for irritable bowel syndrome, chronic constipation, functional diarrhea and functional abdominal pain / K.A. Nyrop, O.S. Palsson, R.L. Levy et al. // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2007. – Vol. 26. – P. 237-248.

141. Paglia L. Healthy diet to prevent chronic diseases and caries / WHO. *Eur J Paediatr Dent.* – 2018. - № 19(1). - P. 5.
142. Palmer, J.R. Sugarsweetened beverages and incidence of type 2 diabetes mellitus in African American women / J. R. Palmer, D. A. Boggs, S. Krishnan // *Arch. Intern. Med.* – 2008. – № 168. – P. 1487-1492.
143. Pase, M.P. Sugary beverage intake and preclinical Alzheimer's disease in the community / M.P. Pase, J.J. Himali, P.F. Jacques et al. // *Alzheimer's Dement.* – 2017. – № 13. – P. 955–964.
144. Poppitt, S.D. Long-term effects of ad libitum low-fat, high-carbohydrate diets on body weight and serum lipids in overweight subjects with metabolic syndrome / S.D. Poppitt, G.F. Keogh, A.M. Prentice // *American Journal of Clinical Nutrition.* – 2002. – № 75. – P.11-20.
145. Prince, R.L. The physiology and cell biology of calcium transport in relation to the development of osteoporosis / R.L. Prince // *Osteoporosis.* – 2010. – P. 241-67.
146. Radilla Vázquez, C.C. Intervention for the promotion on the consumption of milk and dairy products as a strategy to reduce overweight in adolescents of México / C.C. Radilla Vázquez, R. Gutiérrez Tolentino, Y. Vega et al. // *Nutr Hosp.* – 2019. – Vol. 36(3) – P. 526-537.
147. Ratajczak, A.E. Lactose intolerance in patients with inflammatory bowel diseases and dietary management in prevention of osteoporosis / A.E. Ratajczak, A.M. Rychter, A. Zawada, A Dobrowolska // *Nutrition.* - 2021. - Vol. 82, № 2. - P. 111-143.
148. Romero-Velarde, E. The importance of lactose in the human diet: outcomes of a mexican consensus meeting / E. Romero-Velarde, D. Delgado-Franco, M. García-Gutiérrez et al. // *Nutrients.* – 2019. - № 11(11). – P. 2737.
149. Rovira, R. F. Milk and milk products: food sources of calcium / R. F. Rovira // *Nutr. Hosp.* – 2015. – Vol. 7. – P. 1–9.

150. Rozendaal, Y.J. Model-based analysis of postprandial glyceic response dynamics for different types of food / Y.J., Maas, A.H. van Pul, E.J. Cottaar, H.R. Haak, et al. // *Clin. Nutr. Exp.* - 2018. - № 19. – P. 32–45.
151. Ruxton, C.H.S. Is sugar consumption detrimental to health? A review of the evidence 1995–2006 / C.H.S. Ruxton, E.J. Gardner, H.M. McNulty // *Crit Rev Food Sci Nutr.* – 2010. – № 50. – P. 1–19.
152. Savaiano, D.A. Yogurt, cultured fermented milk, and health: a systematic review / D.A. Savaiano, R.W. Hutkins // *Nutr Rev.* – 2021. - № 79(5). – P. 599-614.
153. Schönfeld, P. Short-and medium-chain fatty acids in energy metabolism: The cellular perspective / P. Schönfeld, L. Wojtczak // *J. Lipid Res.* – 2016. – Vol. 57 – P. 943–954.
154. Shkempi, B. Impact of Dairy Products and Plant-Based Alternatives on Dental Health: Food Matrix Effects. B. Shkempi, T. Huppertz // *Nutrients.* - 2023. - № 15(6). – P. 1469.
155. Sujatha, B. Normal Bowel Pattern in Children and Dietary and Other Precipitating Factors in Functional Constipation / B. Sujatha, D.R. Velayutham, N. Deivamani, S. J. Bavanandam // *Clin Diagn Res.* - 2015. - № 9(6). P. SC12-5.
156. Talley, N. J. Conquering Irritable Bowel Syndrome / N. J. Talley // People's Medical Publishing House-USA. – 2012. – P. 175.
157. Te Morenga, L. Dietary sugars and body weight: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials and cohort studies. / L. Te Morenga, S. Mallard, J. Mann // *BMJ.* – 2021. – Vol. 3467492.
158. Toca, M. D. C. Lactose intolerance: myths and facts. An update. Intolerancia a la lactosa: mitos y verdades / M.D.C. Toca, A. Fernández, M. Orsi, O. Tabacco, G. Vinderola // *Actualización. Archivos argentinos de pediatría.* – 2022. – 120(1). – P. 59-66.
159. Turnbaugh, P. J. The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice / P. J. Turnbaugh, V. K. Ridaura, J. J. Faith et al. // *Sci Transl Med.* – 2009. – P. 14.

160. Van Blarigan, E.L. Role of physical activity and diet after colorectal cancer diagnosis / E.L. Van Blarigan, J.A. Meyerhardt // *J Clin Oncol.* – 2015. – № 33. – P. 1825–1834.

161. Van Meijeren-van Lunteren. Adherence to dietary guidelines and dental caries among children: a longitudinal cohort study / Van Meijeren-van Lunteren, A.W., Voortman, T., Wolvius, E.B., Kragt // *Eur J Public Health.* – 2023. – № 33(4). – P. 653-658.

162. Voigt, R.M. Circadian rhythms: a regulator of gastrointestinal health and dysfunction / R.M. Voigt, C.B. Forsyth, A. Keshavarzian // *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology.* – 2019. – P. 411-424.

163. Wang, J. Association between milk and dairy product intake and the risk of dental caries in children and adolescents / J. Wang, G. Jin, K. Gu, J Sun, R. Zhang, X. Jiang: NHANES 2011-2016. *Asia Pac J Clin Nutr.* – 2021. – № 30(2). – P. 283-290.

164. Wijarnpreecha, K. Associations of sugar-and artificially sweetened soda with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis / K. Wijarnpreecha, C. Thongprayoon, P. J. Edmonds et al. // *QJM.* – 2016. - № 109. – P. 461–466.

165. Woodward, M. Milk, Yoghurts and Dental Caries / M. Woodward, A.J. Rugg-Gunn // Chapter 8: *Monogr Oral Sci.* – 2020. - № 28. P. 77-90.

166. Zhang, H. Sucrose selectively regulates *Streptococcus mutans* polysaccharide by GcrR / Hongyu Zhang, Mengying Xia, Bin Zhang, Yue Zhang, Hong Chen, Yalan Deng, Yingming Yang, Lei Lei, Tao Hu/. *Environmental Microbiology.* – 2022. – Vol. 24(3). – P. 1395-1410.

167. Zheng, F. HbA1c, diabetes and cognitive decline: The English Longitudinal Study of Ageing / F. Zheng, L. Yan, Z. Yang et al. // *Diabetologia.* – 2018. - № 61. – P. 839–48.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Анкеты (матрицы вопросов и ответов) по изучению структуры и режима питания

А) Матрица по оценке режима питания:

Показатели	Варианты			
	1	2	3	4
Кратность основных приемов пищи: раз/день				
Количество дополнительных приемов пищи между основными приемами пищи: раз/день				
Обычное время приема максимального объема пищи в течение дня	утро	день	вечер	ночь
Нарушение времени приема пищи, раз в неделю	не завтракаю	не обедаю	не ужинаю	

Б) Матрица по оценке частоты и кратности потребления сахаросодержащих пищевых продуктов

Показатели	Варианты			
	ежедневно	2-3 раза/нед	2-3 раза/мес	не потребляю
Чай, кофе с сахаром				
Кондитерские мучные изделия				
Кондитерские сахаристые изделия				
Сладкие молочные продукты				
Соки, сладкие напитки б/а				

В) Матрица по оценке частоты и кратности потребления молока и молочных продуктов

Показатели	Варианты			
	ежедневно	2-3 раза/нед	2-3 раза/мес	не потребляю
Молоко питьевое				
Кефир/ряженка/ щхью				
Йогурт				
Творог/сладкие сырки				
Сыры				
Сметана/сливки				
Мороженное				
Масло сливочное				
Молочные супы и каши (сладкие)				
Молочные супы и каши (соленые)				