

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Российский экономический университет имени Г.В. Плеханова»

На правах рукописи

**Уткина Александра Сергеевна**

**Разработка методических подходов к проектированию  
специализированных пищевых продуктов с помощью нутригеномики и  
продвижению их на потребительский рынок**

4.3.3. Пищевые системы

диссертация на соискание ученой степени  
кандидата технических наук

Научный руководитель –  
доктор биологических наук, доцент  
Карагодин В.П.

Москва – 2024

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

Введение.....	4
Глава 1 Теоретические основы методологии изучения специализированных пищевых продуктов и функциональных ингредиентов .....	12
1.1 Состояние и тенденции развития мирового продовольственного рынка	12
1.2 Специализированные пищевые продукты как важнейший сегмент современного рынка продовольствия .....	25
1.3 Новые подходы к методологии изучения специализированных пищевых продуктов и функциональных ингредиентов.....	35
Глава 2 Объекты и методы исследований .....	51
2.1 Дизайн лабораторного эксперимента.....	51
2.2 Объекты исследований .....	53
2.3 Методы исследований .....	54
Глава 3 Экспериментальное обоснование эффективности, проектирования и способов применения функциональных ингредиентов для проектирования специализированных пищевых продуктов на основе достижений нутригеномики.....	60
3.1 Азотсодержащие органические соединения природного происхождения и витамин D <sub>3</sub> как функциональные ингредиенты для специализированных пищевых продуктов .....	60
3.1.1 Оценка функциональной эффективности кофеина для получения продуктов спортивного питания.....	60
3.1.2 Оценка функциональной эффективности креатина для получения продуктов спортивного питания.....	62
3.1.3 Оценка функциональной эффективности аминокислот с разветвлёнными боковыми цепями (BCAA) и сывороточного протеина для получения продуктов спортивного питания .....	69
3.1.4 Оценка эффективности витамина D <sub>3</sub> как функционального ингредиента.....	72

3.2 Изучение бета-глюканов как функциональных ингредиентов для специализированных пищевых продуктов с помощью нутригеномики <i>in vivo</i> и транскриптомного анализа <i>in vitro</i> .....	76
3.3 Алгоритм отбора функциональных ингредиентов для включения в состав специализированных пищевых продуктов .....	84
3.4 Проблема стабилизации функциональных ингредиентов в составе пищевых продуктов при хранении и пути ее решения на примере витамина D <sub>3</sub> .....	86
Глава 4 Разработка методов и способов продвижения специализированных пищевых продуктов на российский потребительский рынок .....	94
4.1 Оценка пищевой неophobia по отношению к продукту-новинке, обогащенного бета-глюканами.....	94
4.2 Генодиагностика как фактор продвижения на рынок специализированных пищевых продуктов .....	98
4.3 Сегмент пользователей мобильными приложениями для корректировки диет и оценки пищевых продуктов .....	101
4.4 Анализ факторов, влияющих на рыночный успех и стратегию сбыта специализированных пищевых продуктов.....	103
4.5 Искусственный интеллект как инструмент для маркетинга специализированных пищевых продуктов.....	105
Заключение .....	110
Список сокращений и условных обозначений.....	112
Список литературы .....	113
Приложение А (обязательное) Акт внедрения.....	154

## **Введение**

### **Актуальность темы исследования**

Необходимость решения задач, направленных на оптимизацию структуры питания населения, отражена в Указе Президента Российской Федерации от 07.05.2018 г №204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года», Национальных проектах «Здравоохранение» и «Демография». Органами исполнительной власти России утвержден паспорт приоритетного проекта «Формирование здорового образа жизни».

Общеизвестно, что значимый вклад в решение этих задач может внести изменение структуры питания населения. Такое изменение может быть достигнуто, в том числе, за счет использования нелекарственных оздоровительных средств, к которым относится значительная часть специализированных пищевых продуктов (далее, СПП). Особенный интерес из них, по мнению автора, представляет пищевая продукция диетического профилактического питания и пищевая продукция для питания спортсменов (ТР ТС 027/2012), являющиеся основными объектами исследования настоящей работы.

Особенность таких СПП – снижение риска развития неинфекционных хронических заболеваний (далее, НИХЗ) или повышение физических возможностей человека при регулярном потреблении населением. В этом случае преследуются цели как социально-политические (улучшения здоровья нации), так и экономические, а именно: сокращение государственных расходов на лекарственное обеспечение населения за счет использования нелекарственной оздоровительной продукции, снижение заболеваемости за счет профилактики, повышение работоспособности и т. п.

В настоящее время в Российской Федерации существует огромное количество разработчиков и разработок СПП (научно-исследовательские

институты, высшие учебные заведения, коммерческие структуры), причем жизненный цикл большинства новых СПП заканчивается практически сразу после их создания и утверждения нормативных документов. Подтверждение разработчиками эффективности СПП, как правило, некорректное или вообще отсутствует. В этой связи наблюдается низкий спрос на СПП и отсутствие интереса к их сбыту у большинства предприятий оптовой и розничной российской торговли.

Фактически нерешенной проблемой является и то, что так и не создана методология оценки способности уже разработанных СПП на групповом и персональном уровне способствовать достижению оздоровительных целей. Вышеуказанные особенности СПП указывают на необходимость реализации междисциплинарного подхода к оптимизации товарного предложения СПП на российском рынке и стимулированию их сбыта. С учетом внедрения в пищевые разработки инструментов современной молекулярной биологии и генетики наблюдаются определенные перспективы применения достижений в этой области для создания продукции, эффективность которой подтверждена с позиций доказательной медицины как на модельном, так и на организменном уровне.

### **Степень разработанности темы исследования**

Научными и прикладными исследованиями в области современных подходов к проектированию и использованию СПП, включая продукты спортивного питания, а также разработкой методов оценки их свойств, занимались такие российские и зарубежные ученые, как В.А.Тутельян, И.А.Рогов, А.Б.Лисицын, В.М.Позняковский, Э.С.Токаев, Д. Б.Никитюк, И.М.Чернуха, А.А.Кочеткова, L.Ferguson, D.S.Kalman, X.Hin, R.Y.Mangham, P.Bragg, G.Shelton, H.Shinya, N.Walker, M.Emoto и др.

### **Цель и задачи исследования**

Целью диссертационной работы является разработка методологии и научного обоснования проектирования и оценки СПП по критериям

эффективности с учетом изучения экспрессии генов под воздействием функциональных ингредиентов, развитие методов продвижения СПП на российском рынке.

Для достижения цели исследования были поставлены следующие задачи:

- провести анализ и систематизацию наукоемких технологий для проектирования состава, оценки товароведных свойств, включая эффективность, создания протоколов применения (эффект, доза, продолжительность приема) и продвижения на рынок исследуемых в диссертации товарных групп СПП;

- рассмотреть возможности экспериментального обоснования оценки эффективности функциональных ингредиентов (далее, ФИ) и СПП и их применения на основе достижений нутригеномики;

- изучить с помощью нутригеномики *in vivo* азотсодержащие органические соединения природного происхождения (аминокислоты с разветвлёнными боковыми цепями ВСАА, сывороточный протеин, кофеин, креатин), а также бета-глюкан в качестве ФИ для обеспечения персонализированного питания;

- на основании результатов анализа экспрессии генов под действием витамина D<sub>3</sub> обосновать *in vivo* протокол применения витамина D<sub>3</sub> как ФИ для обогащения пищевых продуктов;

- подтвердить возможность нутригеномной оценки эффективности ФИ и СПП и уточнения протоколов их использования с учетом генетического полиморфизма для оптимизации рационов персонализированного питания;

- провести транскриптомный анализ (далее, ТА) действия биологически активных добавок (далее, БАД) на основе бета-глюканов из разных сырьевых источников на клеточную культуру макрофагов для обнаружения дифференциальной экспрессии генов, ассоциированных с различными возможными патологиями, с целью корректировки рационов питания;

- предложить алгоритм научно обоснованного отбора ФИ для включения в состав СПП.

- оценить возможность увеличения сроков хранения витамина D<sub>3</sub> при включении его в состав пищевых продуктов с использованием метода наноинкапсулирования в концентрате сывороточного протеина, а также его стабильности при хранении в гидрофильной среде;

- разработать и зарегистрировать программу для ЭВМ, позволяющую проводить автоматизированный подбор пищевого рациона под индивидуальные потребности клиента, учитывающие его пол, возраст, антропометрические данные, цели оздоровления, образ жизни и состояние здоровья;

- предложить научно обоснованные способы продвижения СПП на российский потребительский рынок, в том числе - с использованием искусственного интеллекта.

Как следует из Цели и Задач, диссертация по содержанию соответствует шифру научной специальности 4.3.3. Пищевые системы и реализует направление исследований: «Методы контроля показателей качества, безопасности, технологической функциональной и специальной направленности сырья, пищевых и кормовых продуктов, пищевых и биологически активных добавок. Методы подтверждения эффективности. Фудомика».

### **Научная новизна**

Определены новые направления поиска, конструирования и научно-обоснованного использования ФИ и СПП с помощью современного инструментария молекулярной биологии и генетики, включая нутригеномику и транскриптомный анализ.

На примере важнейших биологически активных соединений показана возможность комплексной оценки их эффективности с учетом дозы и продолжительности действия на организм и сохранения последствий. С

учетом генетических особенностей потребителей разработаны подходы к проектированию СПП, что позволяет персонализировать ожидаемую эффективность.

Показана применимость транскриптомного анализа на уровне клеточной модели для объяснения механизма действия бета-глюканов, используемых в лечебно-профилактических целях.

Разработан алгоритм получения эффективных ФИ, адаптированный к потребностям производителей СПП, при оптимизации рецептурного состава конечной продукции для обеспечения персонализированного питания.

Предложен способ повышения стабильности витамина D<sub>3</sub> как ФИ при его наноинкапсулировании в концентрате сывороточного протеина с потенциалом использования такого подхода для обогащения напитков.

Зарегистрирована компьютерная программа в качестве РИД, применение которой может способствовать активизации сбыта СПП.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Систематизированы, обобщены, адаптированы к пищевым системам и детализированы методические возможности применения достижений молекулярной биологии и генетики как инструмента управления процессом создания новых и совершенствования существующих ФИ и СПП.

Доказана возможность алгоритмизации проектирования рецептур СПП для персонализированного питания на основании нутригеномного подтверждения эффективности ФИ и СПП, подтверждена способность наноинкапсулирования ФИ (на примере витамина D<sub>3</sub>) повышать их стабильность при хранении в водной среде.

Практическая значимость работы заключается в рационализации производства и сбыта СПП при помощи разработанного алгоритма проектирования. Для снижения необоснованных ожиданий потребителей этой продукции предложена методика достоверной предварительной оценки



эффективности ФИ с использованием методов нутригеномики и сформированы рекомендованные протоколы применения.

Результаты диссертационной работы используются при проведении лекционных и практических занятий бакалавров, специалистов и магистров по следующим дисциплинам: Нутрициология и фудомика, Цифровые модели пищевых систем, Пищевой инжиниринг, Пищевые ингредиенты, Таможенная экспертиза специализированной пищевой продукции, Продукты спортивного питания и функционального назначения. Представлены рекомендации для производителей спортивного питания (ООО «Академия-Т») и оздоровительной продукции на основе растительных масел (ООО «Декост», акт внедрения представлен в приложении А).

Разработана и зарегистрирована программа для ЭВМ (Свидетельство Роспатент № 2021619537 от 10.06.2021), позволяющая проводить автоматизированный подбор пищевого рациона под нутриентные индивидуальные потребности клиента, учитывающие его пол, возраст, антропометрические данные, цели оздоровления, образ жизни и состояние здоровья.

### **Методология проведения исследований**

При проведении исследования использовались стандартные, модифицированные и специально разработанные методы.

### **Научные положения, выносимые на защиту:**

На защиту выносятся следующие положения:

- перспективность и результативность использования инструментов молекулярной биологии и генетики для решения задач, связанных с развитием российского рынка СПП с подтвержденной оздоровительной эффективностью;
- методология и алгоритмизация экспериментального обоснования разработки и протокола применения ФИ и СПП с учетом особенностей персонализированного питания и целей потребления;

- способ наноинкапсулирования витамина D<sub>3</sub> в концентрате сывороточного протеина для повышения его стабильности при хранении в гидрофильной среде с потенциалом использования в обогащенных витамином напитках;

- элементы поэтапной стратегии продвижения СПП на российский потребительский рынок с перспективой ее цифровизации за счет искусственного интеллекта.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Исследования проводились на протяжении 5 лет (2019–2023 гг.). Достоверность полученных результатов определялась методами математической обработки с помощью программного обеспечения Statistica 10,0. Основные результаты исследований обсуждены и доложены на Национальной научно-практической конференции «Товароведение, технология и экспертиза: инновационные решения и перспективы развития» (ФГБОУ ВО «МГАВМиБ – МВА имени К.И. Скрябина», г. Москва, 28 октября 2020 года), XI Евразийском экономическом форуме молодежи (ФГБОУ ВО «Уральский государственный экономический университет», г. Екатеринбург, 4-6 апреля 2021 года), Международной научно-практической конференции «58-е Евсевьевские чтения» (ФГБОУ ВО «МПУ им. М.Е. Евсевьева, г. Саранск, 25–26 апреля 2022 года), XII Евразийском экономическом форуме молодежи (ФГБОУ ВО «Уральский государственный экономический университет», г. Екатеринбург, 25-26 апреля 2022 года), IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 45-летию кафедры физико-химической биологии, биоинженерии и биоинформатики Иркутского государственного университета: Развитие физико-химической биологии и биотехнологии на современном этапе (ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет», г. Иркутск, 25-27 октября 2023 года), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Совершенствование рационов питания населения,

фудомика, обеспечение качества и безопасности пищевой и кулинарной продукции» (ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ», г. Москва, 12 декабря 2024 г.) и т.д.

### **Публикации**

По результатам диссертационной работы опубликовано 28 научных работ, в том числе 3 публикации в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации, 4 публикации в международных рецензируемых журналах (Scopus и Web of Science).

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, выводов и рекомендаций, списка используемой литературы. Содержание работы изложено на 145 страницах машинописного текста, в том числе работа содержит 15 рисунков, 7 таблиц и 210 источников литературы, в том числе 172 зарубежных источника.

### **Благодарности**

Автор выражает признательность за методическую и инструментальную поддержку д.б.н. С. В. Котелевцеву (лаборатория физико-химии биомембран биологического факультета МГУ) и д.б.н. А.Н. Орехову (генеральному директору «Научно-исследовательский институт Атеросклероза», Инновационный центр «Сколково»).

# **Глава 1 Теоретические основы методологии изучения специализированных пищевых продуктов и функциональных ингредиентов**

## **1.1 Состояние и тенденции развития мирового продовольственного рынка**

Мировой продовольственный рынок усложняется с каждым годом. Емкость рынка увеличивается по мере роста численности населения, что в целом коррелирует с ростом ресурсов, необходимых для производства. Несмотря на то, что конфигурация дефицита продукции не связана с отстающими темпами роста производства, все же рост спроса на продовольствие и ограниченные возможности современной международной торговли в совокупности приводят к удорожанию товаров и снижению удовлетворенности мирового сообщества в этом отношении.

На рисунке 1 в качестве примера приведено сравнение динамики цен на мировом рынке по видам продовольственных товаров [27]. ООН указывает на стремительно растущие цены на продукты питания, энергию и удобрения, что угрожает перерасти в глобальный голод катастрофических масштабов. При этом основными предпосылками к дестабилизации на мировом рынке продовольствия в последние годы послужили эпидемия, климатические экстремальные явления, вооруженные конфликты в мире, введение санкций, которые во многом повлияли на обострение и актуализацию глобальных вызовов мирового рынка [19].

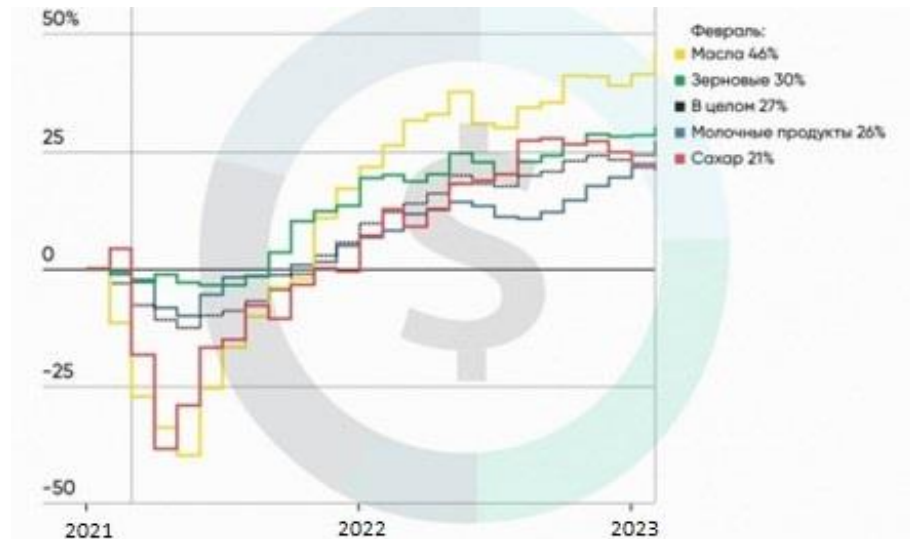


Рисунок 1 - Изменение розничных цен на виды продуктов питания в мире в период с 2020 года по 2023 год, %

Источник – [29]

Тезисно выделим основные положения по ключевым вызовам глобального продовольственного рынка:

- зависимость от импорта: система международного разделения труда во многом привела к ситуации взаимодополняемости товарооборота стран в части преобладающего ввоза продовольствия из-за рубежа и специализации на конкретной товарной группе и чаще всего - конкретной сельскохозяйственной культуре. В среднем в мире четверо из пяти человек живут в странах, которые импортируют больше продовольствия, чем экспортируют. Данная ситуация превращается в проблему вследствие нарушения привычных внешнеторговых связей в мире, которые усугубляют неспособность стран пополнить национальный рынок продукцией отечественного производства;

- цены на продовольствие не соответствуют традиционной логике соотношения спроса и предложения, растет продовольственная инфляция: урожаи в большей своей части профицитны, однако цены повышаются искусственным путем посредством монополизированной ситуации на рынке (например, установление цен на зерно носит во многом спекулятивный характер со стороны основных компаний-поставщиков);

- современное состояние и износ природных экосистем находятся в критической стадии, что влияет на экстремальные природные катастрофы: глобальное потепление, засуху, наводнения, вспышки вредителей. Более 70% земной поверхности на планете деградировано (40% находится под угрозой опустынивания), а к 2050 году деградация может достичь 90%;

- дефицит удобрений: Россия является одним из ведущих мировых экспортеров удобрений (компании «ЕвроХим», «ФосАгро», «Уралкалий», «Уралхим» и др.), без которых невозможно представить нормальное развитие сельского хозяйства. Российская доля на глобальном рынке в данной сфере составляет около 20%, однако экспорт удобрений из России ограничен санкционным давлением. На стоимость удобрений влияет и рост цен на энергоносители, а это дополнительно усложняет процесс производства и требует обращения к импорту;

- логистическая проблема касается не только удобрений, но и других видов продукции, которые в силу гуманитарной важности выведены из-под санкционных правил, наблюдается кризис цепочек поставок;

- снижение уровня продовольственной безопасности стран в рамках оценки качества перемещаемой продукции, рост вероятности ввоза фальсифицированной продукции, контрафактной продукции [27].

В целях преодоления вышеуказанных вызовов в современных условиях первоочередной задачей выступает обеспечение продовольственной безопасности как на национальном, так и на мировом уровнях, необходимой для обеспечения устойчивости продовольственных систем. В настоящее время её результативность оценивается в 113 странах мира (Таблица 1).

Таблица 1 - Индекс глобальной продовольственной безопасности в странах топ-10 и 10 отстающих стран в 2022 г.

Место рейтинга	Страна	Индекс глобальной продовольственной безопасности	Доступность	Наличие	Качество и безопасность	Природные ресурсы и устойчивость
1	Ирландия	84,0	92,9	75,1	94,0	74,1
2	Австрия	81,3	90,5	75,2	91,2	65,7
3	Великобритания	81,0	91,1	72,7	89,6	69,0
4	Финляндия	80,9	91,7	66,2	93,8	75,1
5	Швейцария	80,4	89,0	76,9	86,4	65,1
6	Нидерланды	79,9	89,7	73,7	92,2	61,2
7	Канада	79,8	87,6	77,7	94,5	54,4
8	Япония	79,3	90,0	75,7	83,4	61,9
9=	Франция	79,1	90,3	67,0	92,1	67,5
9=	США	79,1	88,7	71,0	94,3	61,3
23	Россия	74,8	86,9	64,9	85,8	59,9
104	Сьерра-Леоне	38,1	34,1	32,1	36,8	58,0
105	Замбия	38,0	29,0	40,4	42,0	46,4
106=	Гаити	37,8	27,8	40,2	44,2	45,2
106=	Сирия	37,8	34,0	30,1	53,2	43,3
108	Эфиопия	37,6	24,5	47,5	41,6	39,4
109	Малави	37,3	23,6	40,9	37,1	55,9
110	Судан	37,1	31,8	31,6	52,4	41,4
111	Мозамбик	35,9	42,9	30,4	33,8	35,2
112	Йемен	35,7	39,3	27,6	37,4	42,1
113	Бурунди	34,7	24,0	33,7	45,7	44,8

Источник – составлено автором на основе [28]

Показатели индекса продовольственной безопасности по всему ряду стран обладают определенными тенденциями развития за промежуток в последние 10 лет: в первые годы расчета индекса наблюдался быстрый рост, который достиг своего пика к 2019 году и начал снижаться с момента объявления пандемии Covid-19; высокая волатильность цен на продовольствие оказала значительное влияние на доступность продовольствия; в качестве основных факторов роста индексов GFSI можно выделить обеспечение доступности продовольствия, минимизацию потерь и высокое качество продуктов питания, уменьшение нестабильности производства и расширение доступа к рынкам [28].

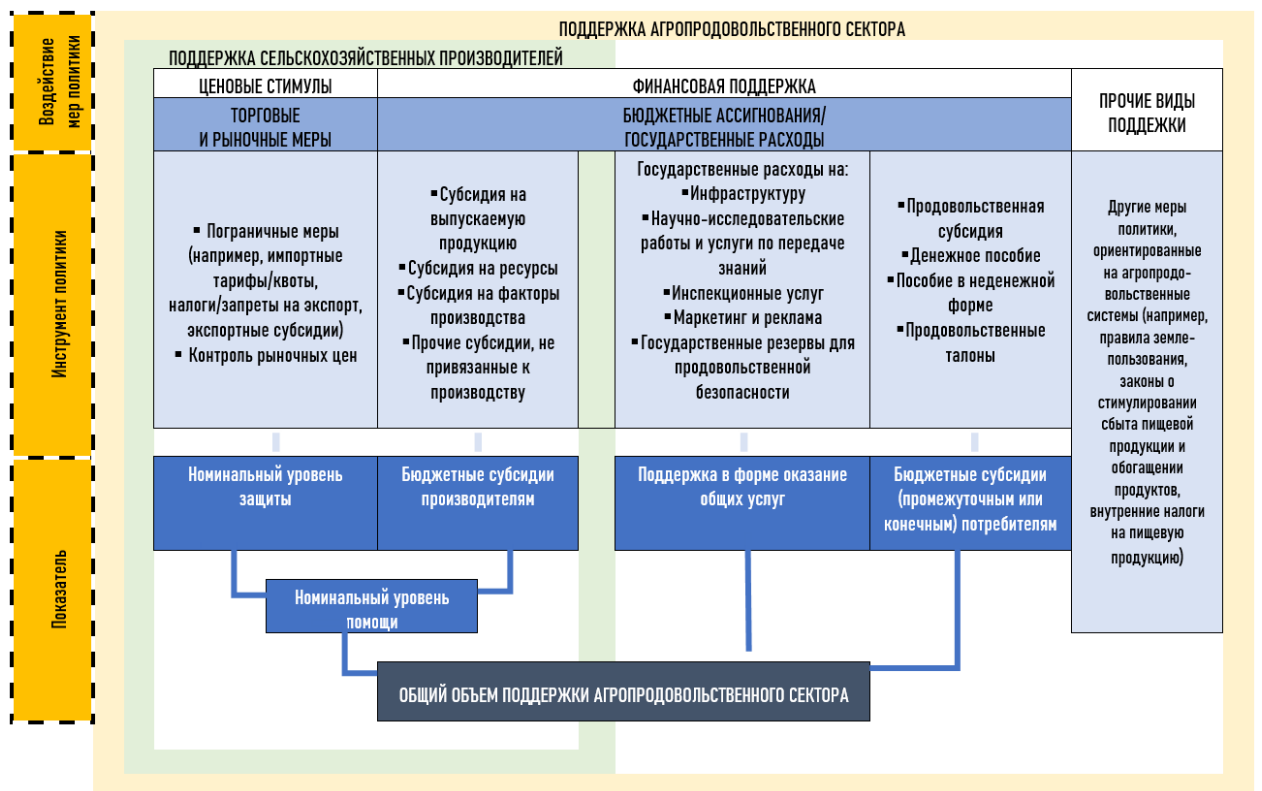


Рисунок 2 - Основные меры поддержки продовольственного сектора

Источник – составлено автором на основе [24]

Особенностью современного агропродовольственного кризиса является его углубление в условиях общего замедления экономического роста в мире, увеличения безработицы и снижения платежеспособности населения [28].



Безусловно, состояние продовольственной проблемы в мире вынуждает государства концентрировать усилия на обеспечении населения продовольствием на национальном уровне через использование всех возможных рычагов и инструментов (рисунок 2).

На основе анализа основных мер, применяемых для поддержания стабильности продовольственного рынка, можно выделить основные возможные пути преодоления вызовов:

- удовлетворение потребностей внутреннего рынка стран за счет отечественных мощностей и поддержание высоких показателей экспорта;

- изменение подхода к экспортным пошлинам, которые сохраняются и увеличиваются в новых условиях. К примеру, в России в июне 2021 года был введен механизм зернового демпфера, предусматривающий плавающие пошлины на экспорт пшеницы, кукурузы, ячменя с возвратом полученных средств на субсидирование сельского хозяйства [33];

- преобразование и повышение эффективности агропродовольственных систем, и превращение их в источник более дешевых питательных продуктов и финансово доступного здорового питания;

- переориентация на увеличение объемов производства продукции с заданными свойствами и снижения нагрузки на природные экосистемы;

- налаживание логистических цепочек для своевременных и экономически выгодных поставок;

- безопасность продовольствия, с точки зрения всей цепочки, должна включать все компоненты управления рисками — анализ, оценку, менеджмент и коммуникации, — которые должны подкрепляться соответствующей институциональной поддержкой;

- внедрение системы прослеживаемости перемещения продукции по товарной цепочке;

- инвестирование в инновационно-технологические разработки, направленные на оздоровление питания.

В настоящее время можно выделить основные глобальные тренды, связанные с переориентированием потребителей на мировом продовольственном рынке [3]:

- поиск альтернатив для товаров, которые оказались недоступны из-за глобального сбоя поставок, а также ослабление лояльности к привычным брендам и готовность заменять их другими;

- согласно опросу Euromonitor International, 67 % потребителей стремятся уменьшить свое воздействие на окружающую среду, сокращая объемы мусора и парниковых выбросов в атмосферу. С этим трендом связан еще один — ответственное потребление, связанное с «зеленой» повесткой;

- «движение к мета-вселенной»: вовлеченность людей в 3D и виртуальные технологии, преобладание онлайн-покупок продуктов питания;

- рост спроса на еду, которую можно быстро приготовить;

- согласно исследованиям, в последние годы в денежном выражении увеличились продажи продуктов категории «здорового образа жизни» (далее, ЗОЖ) [42]. Это говорит о том, что потребитель готов платить больше за качественный продукт, который ассоциируется со здоровым образом жизни.

Тем не менее, способность Земли восстанавливать свои собственные ресурсы постоянно сокращается из-за экспоненциального роста человеческой популяции [97]. Кроме того, рацион питания должен измениться и в меньшей степени зависеть от продуктов животного происхождения, включая больше продуктов на основе растений, насекомых и микроводорослей [55, 127, 191].

К сожалению, изменение стандартов производства и потребления продуктов питания - непростой процесс, он должен быть эффективным, устойчивым и экономически целесообразным. Новые пищевые продукты должны быть адекватными с точки зрения содержания нутриентов, культурно и социально приемлемыми, экономически доступными, а также приятными на вкус. Более того, новые пищевые продукты должны быть направлены на поддержание или улучшение здоровья потребителей. Наука и технологии в

области пищевых продуктов могут помочь решить эти проблемы путем совершенствования процессов производства продуктов питания, включая новые ингредиенты из более разнообразных сырьевых источников, и разработку новых высокоэффективных СПП.

Концепция питания эволюционировала от количества питательных веществ, необходимых человеку для ежедневного выживания [85] до инструмента профилактики заболеваний, связанных с питанием (например, таких неинфекционных заболеваний, как диабет 2 типа, коронарные заболевания, рак, ожирения), а также улучшения физического и психического благополучия человека [173], замедления старения [163].

Поэтому при разработке новых продуктов питания следует учитывать целевые установки потребителей. Более того, в разных странах личные доходы могут ограничивать доступ к достаточному для выживания количеству продовольствия, не говоря уже о новых и улучшенных продуктах питания, обладающих дополнительными преимуществами.

В сочетании с этим сложным сценарием спрос на продовольствие также ограничен и зависит от человеческой психологии [198]. Естественное консервативное и неохотливое поведение людей по отношению к новым продуктам питания может привести к заболеваниям, связанным с питанием, из-за неправильного рациона питания, уже сформировавшегося в детстве [156], и может влиять на приемлемость продуктов, содержащих новые пищевые источники, такие, как насекомые, в развитых странах [121]. Кроме того, введение в наш рацион пищевых продуктов, полученных с помощью новых технологий и ингредиентов, может быть подорвано их низкой привлекательностью, также обусловленной человеческой психологией [49, 59].

Поэтому, чтобы повысить успешность внедрения обсуждаемых решений в рацион питания, необходимо учитывать поведение потребителей [124, 140]. Новые пищевые продукты, производимые с использованием экологически

чистых ингредиентов и технологических процессов, должны разрабатываться с учетом сенсорных характеристик и психологических соображений, что позволит легче перейти к более рациональному питанию.

С помощью дизайна пищевых продуктов можно влиять на здоровье потребителей, регулируя биодоступность питательных веществ, чувство сытости, здоровье кишечника и развивая чувство благополучия, а также охватывать потребительский выбор, модулируя сенсорные ощущения потребителей. Эти аспекты становятся важными с появлением новых материалов и здоровых альтернатив, когда неофобия, присущая людям, может привести к неправильному выбору продуктов питания и пищевым привычкам из-за предрассудков потребителей или неполноценного сенсорного опыта.

Предполагается также, что в дополнение к растущей потребности в здоровом питании, пищевая промышленность столкнется с инновациями, касающимися персонализированных решений [74, 177].

Многие серьезные проблемы, которые тормозят мировое производство продуктов питания, могут быть решены с помощью цифровизации продовольственных систем. Отдельного разговора заслуживает расширяющееся применение искусственного интеллекта (ИИ) в производстве и распределении пищевых продуктов. ИИ выводит индустрию создания продовольственных ресурсов на новый уровень, сокращая количество человеческих ошибок при организации производства, логистике и использовании товаров. ИИ обеспечивает более низкие затраты на упаковку, доставку и хранение, большую удовлетворенность клиентов, более быстрое обслуживание, поиск при персонализации заказов [23]. Таким образом, эффективно решается и проблема снижения пищевых отходов, имеющая к тому же важное экологическое значение.

За последнее десятилетие ИИ значительно изменил пищевую промышленность, способствуя устойчивости растениеводства, маркетинговым стратегиям, продажам продуктов питания, пищевым

привычкам и предпочтениям, дизайну продуктов питания и разработке новых продуктов, поддержанию систем охраны здоровья и безопасности, управлению пищевыми отходами и прогнозированию проблем со здоровьем, связанных с продуктами питания [205]. Есть надежда, что в будущем с помощью ИИ можно будет лучше понять, как работает нейронная сеть в человеческом мозге при виде пищи и, таким образом, направить предпочтения потребителей в сторону более здорового питания [150].

Эффективным ответом на вызовы, позволяющим решить как количественные, так и качественные (оздоровительные) проблемы питания, являются новые технологии, объединенные в настоящее время терминами ФУДТЕХ и ФУДНЕТ [12].

Передовые компании уже активно внедряют инновации в производство продуктов, отказываясь от подходов традиционного сельского хозяйства и пищевой индустрии. Это современные биотехнологии, производство новых ФИ и продуктов (растительные альтернативы белка и других макроэлементов из нетрадиционных сырьевых источников). Это стартапы в производстве функциональной и органической пищи, новых видов упаковки. Компании сектора ФУДТЕХ продолжают расти быстрее остальных производителей и имеют высокий потенциал роста стоимости [190].

Генная селекция позволяет существенно увеличить урожайность и устойчивость растений и животных к заболеваниям. Высок интерес инвесторов к новым технологиям ферментированных белков, которые еще не достигли промышленных масштабов.

Предполагается, что к 2030 году более 70% натурального мяса будет замещено на альтернативное. Через 20–30 лет мировые потребности в мясе могут увеличиться с до 800–900 млн тонн в год, из которых примерно 100 млн тонн необходимо будет произвести из нетрадиционных источников белка.

Российский ответ на перечисленные направления глобального продовольственного рынка - программа ФУДНЕТ как часть национальной

технологической инициативы (далее, НТИ). По линии НТИ предполагается до 2035 года создать конкурентоспособную «агропищевую индустрию 4.0» — новые производственные, логистические и сбытовые решения, основанные на цифровизации, сетевых рыночных моделях, биотехнологиях и ресурсо-эффективности. Для этого разрабатывается нормативно-правовая база под новые технологии, совершенствуются меры господдержки, будет обеспечена подготовка квалифицированных кадров.

Согласно концепции развития, рынок ФУДНЕТ поделен на мета-сегменты: альтернативные источники сырья и пищи, "умное" и высокопродуктивное сельское хозяйство, "умные" цепи поставок, биологизированное и органическое производство, персонализированное и специальное питание. Все сегменты охватывают полный цикл — от производства сырья до обращения с отходами [11]. Для развития рынка ФУДНЕТ в России необходимо опираться на большие данные, использование технологии блокчейн, разработку новых материалов, автоматизацию 3D-печати и другие цифровые технологии, включая ИИ.

Таким образом, если путь к достижению количественных показателей, то есть объемов пищевой продукции, в целом ясен, то для развитых стран более актуально качество питания, а в рамках ФУДТЕХ это - здоровое и персонализированное питание. На основе генетического скрининга предрасположенности к различным заболеваниям, ассоциированным с действием на организм нутриентов, анализа микробиома желудочно-кишечного тракта и его реакции на различные продукты, рождается стратегия формирования нового товарного предложения, создаются базы ФИ, дизайн продуктов для конечного пользователя в соответствии с его персональными потребностями.

С недавним экспоненциальным всплеском развития информационных технологий современные потребители требуют доступа к более ясному пониманию продукта. Это означает, что следующая волна экономического

роста будет обусловлена технологиями, основанными на таком питании, которое позволит потребителям лучше контролировать свое здоровье, получая доступ к проверенной информации о полезных эффектах ФИ и СПП при различных заболеваниях. Рыночные тенденции показывают, что потребители:

- 1) все больше ожидают надежных научных доказательств заявлений о питании;
- 2) учатся понимать значение и обоснованность ФИ, СПП и связанных с ними заявлений о здоровье;
- 3) уверенно выражают свое мнение относительно безопасности и пользы пищевых продуктов;
- 4) определяют, какие характеристики продуктов питания, важны для них.

В частности, существует необходимость в стандартизации и прозрачности, когда речь идет о заявлениях о пользе для здоровья ФИ и СПП, производимых компаниями, занимающимися производством продуктов питания.

К сожалению, утратили былую популярность функциональные пищевые продукты, которые могли бы принести пользу здоровью, дополняя БАД [90]. Ожидалось, что функциональные продукты позволят потребителю вести более здоровый образ жизни, не меняя основных привычек питания [94].

Игрокам продовольственного рынка необходимо, видимо, разработать подход для стандартизации заявлений о здоровье, аналогичный E-номерам для пищевых добавок, что уже является активной областью исследований. К тому же потребители в настоящее время настаивают на использовании более натуральных продуктов, поскольку некоторые пищевые добавки, включаемые в рецептуру, вызывают опасения и негативное восприятие товара [30].

Комплексные заболевания, связанные с образом жизни, особенно метаболические нарушения, такие, как диабет и ожирение, не соответствуют традиционной парадигме «одно заболевание - одна лекарственная мишень».

Более того, эти заболевания, как правило, являются хроническими и поддаются диетической терапии. Они не могут быть устранены только фармацевтическими средствами, скорее, профилактика и рациональное питание являются необходимыми дополнительными стратегиями для здравоохранения, связанного с хроническими заболеваниями. Крупномасштабные клинические исследования неоднократно демонстрировали, что пищевые продукты влияют на риск заболеваемости и смертности и, таким образом, несут в себе потенциал для улучшения здоровья населения во всем мире [32].

Этот потенциал может быть реализован, в том числе, за счет использования нелекарственных оздоровительных препаратов природного происхождения, к которым относится значительная часть СПП, содержащих в своем составе ФИ. Особенный интерес из них представляет пищевая продукция диетического лечебного и профилактического питания и пищевая продукция для питания спортсменов, являющиеся основными объектами исследования настоящей работы.

Например, СПП могут смягчить последствия хронического воспаления, которое может вызвать повреждение здоровых клеток, тканей и органов, а также СПП могут фактически поддерживать и восстанавливать гомеостатический баланс, регулировать молекулярные сигнальные цепи [122]. В то время как традиционные лекарства обычно действуют на состояние организма после начала болезни, СПП оказывают множественные профилактические и вспомогательные терапевтические эффекты [203]. Преимущества СПП становятся очевидными при их длительном потреблении в соответствии с научно обоснованными рекомендациями. Более подробному рассмотрению СПП и ФИ посвящен следующий раздел обзора литературы.



## **1.2 Специализированные пищевые продукты как важнейший сегмент современного рынка продовольствия**

Как уже указывалось выше, объектами исследования данной диссертации являются две товарные подгруппы СПП (пищевая продукция диетического профилактического питания и пищевая продукция для питания спортсменов), а также входящие в их состав функциональные пищевые ингредиенты (ФИ).

В ТР ТС 027/2012 «О безопасности отдельных видов специализированной пищевой продукции, в том числе диетического лечебного и диетического профилактического питания», дано определение СПП: «специализированная пищевая продукция - пищевая продукция, для которой установлены требования к содержанию и (или) соотношению отдельных веществ или всех веществ и компонентов и (или), изменено содержание и (или) соотношение отдельных веществ относительно естественного их содержания в такой пищевой продукции и (или) в состав включены не присутствующие изначально вещества или компоненты (кроме пищевых добавок и ароматизаторов) и (или) изготовитель заявляет об их лечебных и (или) профилактических свойствах и которая предназначена для целей безопасного употребления этой пищевой продукции отдельными категориями людей» [4].

К СПП относятся, в частности [20]:

- пищевая продукция диетического профилактического питания;
- пищевая продукция диетического лечебного питания, в том числе для детского питания;
- пищевая продукция для питания спортсменов (далее, ПСП).

Пищевая продукция диетического лечебного питания - пищевая продукция с заданной пищевой и энергетической ценностью, физическими и

органолептическими свойствами, предназначенная для использования в составе лечебных диет.

Пищевая продукция диетического профилактического питания - пищевая продукция, предназначенная для коррекции углеводного, жирового, белкового, витаминного и других видов обмена веществ, в которой изменено содержание и (или) соотношение отдельных веществ относительно естественного их содержания, и (или) в состав которой включены не присутствующие изначально вещества или компоненты, а также пищевая продукция, предназначенная для снижения риска развития заболеваний.

Пищевая продукция диетического лечебного и диетического профилактического питания должна удовлетворять физиологическим потребностям организма человека в необходимых пищевых веществах и энергии с учетом факторов риска и патогенеза заболеваний, соответствовать установленным гигиеническим требованиям по допустимому содержанию контаминантов и биологически активных веществ и соединений, микроорганизмов и других биологических организмов, представляющих опасность для здоровья.

Пищевая продукция для питания спортсменов (ТР ТС 027/2012) - пищевая продукция заданного химического состава, повышенной пищевой ценности и (или) направленной эффективности, состоящая из комплекса продуктов или представленная их отдельными видами, которая оказывает специфическое влияние на повышение адаптивных возможностей человека к физическим и нервно-эмоциональным нагрузкам. Такая продукция используется для оптимизации снабжения организма спортсмена энергией, макро- и микроэлементами, витаминами, другими необходимыми биологически активными веществами, способствуя улучшению адаптационного потенциала и спортивной работоспособности, быстрейшему восстановлению после нагрузок, регидратации организма [4].

ПСП может применяться до, во время или после физической нагрузки в соответствии с программами, разрабатываемыми для конкретных видов спорта. ПСП не должны содержать в своем составе психотропных, наркотических, ядовитых, сильнодействующих, допинговых средств и/или их метаболитов, других запрещенных веществ, входящих в список Всемирного Антидопингового Агентства.

Разработаны межгосударственные стандарты: ГОСТ 33999–2016 «Продукция пищевая специализированная. Продукция пищевая диетического лечебного и диетического профилактического питания. Термины и определения» и ГОСТ 34006–2016 «Продукция пищевая специализированная. Продукция пищевая для питания спортсменов. Термины и определения».

Считается, что СПП диетического профилактического питания необходимы для восполнения недостаточного потребления эссенциальных микронутриентов и достижения адекватного уровня потребления БАВ, что снижает риск алиментарно-зависимых заболеваний. Для обеспечения клинического эффекта при патологических состояниях СПП диетического лечебного питания должны содержать более высокие дозы БАВ, превышающие адекватный уровень потребления, но не достигающие верхнего безопасного уровня потребления [16].

Все виды СПП подлежат государственной регистрации в установленном порядке. При государственной регистрации предоставляются документы, подтверждающие заявленные свойства СПП. Фактом государственной регистрации, осуществляемой уполномоченным государством-членом ЕАЭС органом, является включение сведений о ней в единый реестр СПП, который ведется в форме электронной базы.

В содержательном плане к СПП примыкают функциональные пищевые продукты (ГОСТ Р 52349–2005), не включенные, как и БАД, в ТР ТС 027/2012. Это пищевые продукты, предназначенные для систематического употребления в составе пищевых рационов всеми группами населения,

обладающие научно обоснованными и подтвержденными свойствами, снижающими риск развития заболеваний, связанных с питанием, предотвращающие дефицит или восполняющие имеющийся в организме человека дефицит пищевых веществ, сохраняющие и улучшающие здоровье за счет наличия в составе ФИ. Их отличительный признак – наличие научно обоснованных и подтвержденных свойств в отношении снижения риска развития алиментарных заболеваний [132]. Именно этот признак усиливает схожесть функциональных пищевых продуктов с такой категорией СПП, как продукты диетического профилактического питания [1].

Создание СПП невозможно без использования современных ФИ различного назначения (ГОСТ Р 54059–2010. Продукты пищевые функциональные. Ингредиенты пищевые функциональные. Классификация и общие требования): макро- и микронутриентов (изоляты и концентраты белков, пептиды, аминокислоты, витамины, минеральные вещества, полиненасыщенные жирные кислоты, пребиотики, пробиотические микроорганизмы, закваски и другие) и минорных биологически активных веществ (фитостерины, полимерные фенольные соединения, флавононы и другие), обеспечивающих повышение пищевой плотности или направленную физиологическую эффективность продукта.

В соответствии с ГОСТ Р 52349–2005, «функциональный пищевой ингредиент (ФИ) должен обладать способностью оказывать научно обоснованный и подтвержденный эффект на одну или несколько физиологических функций, процессы обмена веществ в организме человека при систематическом употреблении».

Определенный интерес вызывает соотношение между категориями СПП, ФИ и популярным в последние годы термином «оздоровительное (здоровое питание)». С нормативной точки зрения (на основании СТО 10624954.301–2016 "Продукты пищевые. Продукты здорового питания. Термины и определения") продукты здорового питания – это пищевые

продукты в натуральном виде или прошедшие одну или несколько стадий технологической обработки, предназначенные для систематического употребления в пищу всеми возрастными группами населения, обеспечивающие физиологические потребности организма человека в пищевых веществах и энергии и не оказывающие прямого или потенциального отрицательного воздействия на нормальное протекание физиологических процессов. Таким образом, имеются все основания считать, что СПП диетического профилактического питания и ФИ вполне соответствуют требованиям, предъявляемым к продуктам здорового питания.

С учетом текущей ситуации на рынке продукции с особым влиянием на здоровье, наиболее дискуссионным вопросом является эффективность такой продукции и способы ее подтверждения. Так, показано, что ФИ могут ослаблять последствия хронического воспаления [113, 160], которое приводит к повреждению здоровых клеток, тканей и органов, а также ФИ могут поддерживать и восстанавливать гомеостатический баланс [40]. В то время, как фармакологические соединения воздействуют на болезненные состояния после их возникновения, ФИ вызывают тонкие, долгосрочные эффекты с помощью комплексных механизмов, задерживая или предотвращая многие болезненные состояния.

Итак, какие факторы препятствуют более быстрому и систематическому прогрессу в трансляционных исследованиях СПП и ФИ для поддержания здоровья, профилактики заболеваний и повышения физических возможностей человека?

а) Неудовлетворительный дизайн исследования. Одной из важных причин являются неубедительные и порой противоречивые научные данные о воздействии различных СПП и ФИ на здоровье [83, 104]. Отчасти это является результатом плохой сопоставимости исследований по вмешательству в питание, которые обусловлены отсутствием стандартов для диет и дизайна исследований. Поэтому необходимы стандартизированные исследования,

проводимые среди представителей различных этнических групп с использованием биохимически регламентированных диет и ингредиентов [109].

б) Обнаружение и характеристика ФИ. Еще одним ключевым ограничением в трансляционных исследованиях в области питания является неполная биохимическая и физиологическая характеристика ФИ и бессистемный процесс обнаружения в природе натуральных БАВ, полезных для здоровья.

Лабораторные данные предоставляют информацию о ключевых свойствах ФИ при приеме в качестве диетического компонента. Эти свойства касаются профиля безопасности, стабильности после перорального приема и при переваривании в желудочно-кишечном тракте, способности к активному или пассивному транспорту из кишечника в кровоток (системная биодоступность) и доступности в органе-мишени (местная биодоступность). В конечном счете, эта информация обеспечивает всестороннее понимание механизма действия, общей биодоступности, эффективности и, следовательно, дозировки ФИ. Такое фундаментальное понимание молекулярных свойств и функций ФИ позволяет оценить соответствие ФИ нормативным требованиям и осуществлять дальнейшие научные исследования воздействия ФИ на здоровье.

С биохимической и биологической точки зрения, процесс молекулярного описания пищевого сырья включает в себя разделение миллионов соединений, присутствующих в различных концентрациях в природном источнике, что, по сути, делает этот процесс похожим на исследование космоса на молекулярном уровне. Например, рассмотрим куркумин как полифенол, содержащийся в разновидностях куркумы. Такой ингредиент считается функциональным, проявляющий умеренные антиоксидантные и противовоспалительные эффекты *in vitro*, и все же, из-за

сложности состава куркумы, отдельные молекулы, ответственные за эти действия, еще не идентифицированы [98, 169].

И наоборот, даже если потенциальная биологическая активность ФИ идентифицирована, оценка стабильности и биодоступности, определение функциональности и подтверждение эффектов *in vitro/in vivo* оказываются сложной задачей [72, 82]. Эта проблема, связанная с присвоением специфического эффекта молекуле, характерна для многих пищевых ФИ, поскольку, в отличие от фармацевтических соединений, такие ФИ оказывают множественные, долгосрочные эффекты согласованным образом, а не единичный, сильный, немедленный эффект, обеспечиваемый одной лекарственной молекулой [54, 71]. Кроме того, пищевая матрица СПП дополняет механизм действия ФИ [178, 185].

В свою очередь, растущий спрос на ПСП сочетается с дополнительной доступностью научно обоснованных решений в области питания, некоторые из которых, как доказано, помогают спортсменам повысить результаты, улучшить восстановление после тренировки и даже состав тела [118]. Учитывая, что физическая активность и диета являются двумя наиболее эффективными и широко используемыми подходами к профилактике хронических заболеваний [161, 162], прагматичная разработка новых ПСП не только для спортсменов, но и для поддержания здорового и активного образа жизни населения, является весьма целесообразной.

Серьезной проблемой, которая беспокоит индустрию спортивного питания, является рост количества неодобренных наукой ПСП, поступающих на рынок с ложными заявлениями об эффективности [114]. Из-за слабого регулирования рынка ПСП, а также хаотичного развития отрасли, в последние годы возник и определенный уровень скептицизма в отношении использования ПСП [123, 126].

В частности, распространенность неправильной маркировки и даже загрязнения БАД для спортсменов привела к заметному отходу от пропаганды

использования БАД в пользу ПСП в товарной форме традиционных пищевых продуктов [69].

Создание доказательной базы, которая поддержит стратегию разработки новой продукции для спортсменов, имеет важное значение для решения проблемы достоверности заявлений об эффективности ПСП [50].

Переход к товарной форме традиционных пищевых продуктов (а не БАД) в спортивном питании жизненно важен для спортсменов, делающих акцент на восстановлении мышц, выносливости и повышении силы. Такой сегмент потребителей продемонстрировал значительную поддержку научных исследований по разработке соответствующих ПСП и тестированию их эффективности. Особый энтузиазм наблюдается в отношении таких форм ПСП, как смузи, соки и коктейли, а также ПСП в форме батончиков или даже горячих блюд [56].

Как следствие сказанного выше, обсуждаемые в специальной литературе последних лет ПСП часто разделены на три категории в зависимости от уровня доказательной базы, подтверждающей их использование для повышения спортивных результатов: (1) признанные (кофеин, креатин, нитраты, бета-аланин, бикарбонат); (2) сомнительные (цитрат, фосфат, карнитин); и (3) новые, недостаточно изученные [56, 105].

По имеющимся оценкам [7], в настоящее время российский рынок СПП (особенно профилактических) развивается недостаточно динамично, товарное предложение не оптимизировано в соответствии со спросом, реальная польза такой продукции часто не соответствует ожиданиям потребителей. Ограничениями для рынка СПП считают высокую долю импорта, стоимость и низкую ценовую доступность ряда СПП для потребителей, их слабую информированность.

В целом, в настоящее время российский рынок СПП характеризуется следующими признаками:

- пробелы и нечеткости в терминологии;



- огромное количество разработчиков и разработок СПП (научно-исследовательские институты, высшие учебные заведения, коммерческие структуры), причем жизненный цикл многих новых продуктов заканчивается практически сразу после их создания и утверждения нормативных документов;

- подтверждение разработчиками эффективности СПП, как правило, некорректное или вообще отсутствует;

- у потребителей обычно недостаточно информации о полезности СПП для здоровья, наличие сомнений (чаще всего – оправданных) в их действенности;

- пищевое законодательство не гармонизировано с зарубежным и отстает от потребностей рынка.

Тем не менее, СПП продолжают разрабатываться и производиться, для чего чаще всего используются следующие шаги, причем необязательно в указанной последовательности [38]:

- удаление или уменьшение количества определенных пищевых соединений: это относится к относительно инертным биокомпонентам и веществам, которые могут вызвать негативное воздействие при потреблении (например, аллергенам);

- концентрирование присутствующих в сырье биологически активных веществ (БАВ); например, микроэлементов или витаминов, чтобы достичь необходимого уровня их рекомендуемого или повышенного ежедневного потребления;

- введение в состав новых биокомпонентов (ФИ), недостаточно присутствующих или отсутствующих в пищевом сырье: например, пробиотиков или антиоксидантов;

- иногда происходит замена малополезных компонентов, содержание которых в сырье может быть на уровне, превышающем нормативное значение

ежедневного потребления, на ФИ; например, крахмалы могут быть заменены пищевыми волокнами;

- повышение биодоступности или стабильности ФИ в составе СПП.

К сожалению, до сих пор отмечается терминологическая путаница, несовершенная правовая и нормативная документация, отсутствие достоверно подтвержденной эффективности СПП. Вероятнее всего, в связи с длительностью и дорогостоящей клинических исследований СПП, такая ситуация сохранится и в обозримом будущем [36].

Анализ действующей нормативной базы в сфере СПП в Российской Федерации позволил выявить направления, требующие развития:

- расширение нормативной базы, регламентирующей термины и определения для отдельных категорий СПП;

- разработка нормативной документации, регламентирующей оценку информации об отличительных признаках, пищевой ценности и эффективности СПП;

- внедрение и стандартизация новых методов определения эффективности СПП.

В отличие от ситуации с аналогичными проблемами для лекарственных средств, для СПП маловероятно проведение полноценных клинических исследований в связи с их длительностью и высокой стоимостью. В то же время современное состояние медико-биологической науки позволяет предложить новые подходы к получению эффективных СПП на основе геномно-протеомного анализа предлагаемых для их конструирования ФИ (более подробно – в разделе 1.3).

Следует заметить, что технологии получения СПП могут быть вполне современными и постоянно совершенствуются, однако сам подбор ФИ является в значительной степени эмпирическим, основанным на здравом смысле и интуиции разработчиков, которые настроены на достижение желаемых эффектов, но часто сами не способны обосновать количество

компонентов в составе продукта, их выбор, длительность и дозу потребления для получения искомого результата.

В то же время изучение возможности регулирования экспрессии генов посредством питания является одной из областей современных научных исследований в области геномики. В этой связи перспективным представляется наращивание усилий по использованию достижений нутригенетики и нутригеномики с дальнейшим подключением цифровых технологий. Это позволит снизить затраты на разработку новых СПП и более эффективно решать задачи, поставленные Президентом и Правительством Российской Федерации в рамках приоритетного проекта «Формирование здорового образа жизни».

Актуальность развития этих направлений подтверждается и Стратегией повышения качества пищевой продукции в Российской Федерации до 2030 г [3], которой предусмотрено обеспечение корректировки законодательства Российской Федерации в части определения качества пищевой продукции и принципов здорового питания и разработка мер по повышению заинтересованности предпринимательского сообщества в производстве пищевой продукции для здорового питания, в том числе со сниженным содержанием жира, сахара и соли, а также специализированной, функциональной и обогащенной пищевой продукции.

### **1.3 Новые подходы к методологии изучения специализированных пищевых продуктов и функциональных ингредиентов**

Итак, для вышеуказанных товарных групп СПП и ФИ обязательным требованием является экспериментально подтвержденная эффективность (наряду с подтвержденной пищевой безопасностью). Только в этом случае они будут соответствовать своему нормативному определению (термину).

Порядок оценки сведений о пищевой ценности и эффективности специализированных и функциональных пищевых продуктов, учитывающий практический опыт зарубежных стран в этой области, установлен в ГОСТ Р 55577–2013 «Продукты пищевые специализированные и функциональные. Информация об отличительных признаках и эффективности». На этикетке изготовитель может приводить информацию об ожидаемом благоприятном влиянии ФИ, входящего в состав СПП, на состояние организма человека при их систематическом употреблении в составе пищевых рационов. Подтверждение соответствия такой информации должно проводиться с учетом требований, предъявляемых к СПП, и имеющейся базы данных доказательной медицины.

Например, включение ингредиентов, обладающих антиоксидантными свойствами, автоматически должно подразумевать оценку антиоксидантного статуса организма, однако эти показатели исследуются не всегда [17]. Таким образом, создание действительно эффективного СПП может быть только результатом сложного многогранного исследования.

Стратегия получения доказательной базы должна, по мнению Минздрава Российской Федерации, осуществляться по следующей схеме [2]:

1. ФИ, вводимые в состав СПП должны быть разрешены к использованию в питании и зарегистрированы в установленном порядке.
2. Включение ФИ в состав СПП должно быть научно обосновано.
3. Для ФИ, вводимых в состав СПП, должны иметься данные об их эффективности, полученные в результате доклинических и клинических исследований.
4. Каждый ФИ, вводимый в состав СПП, должен иметь точные физико-химические характеристики, достоверно определяемые с помощью специальных методов анализа.

5. При создании СПП (пищевой матрицы) должны учитываться данные об эффективности ФИ, вводимых в состав СПП, и их возможного взаимодействия с прочими ингредиентами.

6. При введении нескольких ФИ должно быть обосновано их взаимодействие и возможный синергический эффект комплексного воздействия на организм.

7. Количество ФИ в готовом пищевом продукте должно быть физиологически эффективным, но, в то же время, не должно ухудшать потребительские свойства продукта.

8. В отношении готового СПП должны быть проведены исследования, доказывающие его эффективность в отношении заявляемых нозологий.

Несколько позже был опубликован [8] предложенный «Федеральным исследовательским центром питания, биотехнологии и безопасности пищи» алгоритм оценки эффективности СПП (рисунок 3). В нем предусмотрен скрининг активных компонентов через исследования *in silico*, *in vitro* и *in vivo*, базирующийся на информационно-аналитическом анализе современной научной литературы таким образом, чтобы включение ФИ в состав СПП было научно обоснованным. Отдельным этапом разработки является изучение влияния пищевого матрикса на включаемые ФИ с целью подтверждения их сохранности и биодоступности. В случае подтверждения положительного эффекта осуществляется разработка пищевого матрикса СПП, эффективность которого будет оценена в клинических условиях.

Нельзя не указать и на определенные попытки оценки эффективности лечебно-профилактической пищевой продукции, аналогичной российским ФИ и СПП, предпринимаемые за рубежом [39], но так и не получившие широко признания и распространения.

Тем не менее, как уже отмечалось в разделе 1.2, получение доказательной базы по эффективности СПП, что могло бы послужить научным обоснованием протоколов их практического применения, по-

прежнему тормозится многими факторами, основными из которых являются длительность и высокая стоимость соответствующих клинических испытаний. До сих пор подавляющее большинство ФИ и СПП предлагается рынку при отсутствии научно обоснованных протоколов применения в оздоровительных целях, что часто предопределяет их дальнейшую незавидную судьбу. Главным образом это связано с отсутствием достоверно подтвержденной эффективности, дозировки, длительности воздействия на организм [34].

Наиболее заметным трендом последних лет в исследовании пищевых продуктов в целом и СПП в частности является повышение внимания к новому потенциалу медико-биологических наук, включая молекулярную биологию, фармакологию, генетику, биотехнологию. Это привело к возникновению фудомики, объясняющей механизмы влияния пищи на здоровье ее потребителей посредством т.н. омикс-технологий. Действительно, постгеномная эра открыла новые возможности понимания физиологической «работы» СПП в динамике с помощью нутригенетики, нутригеномики, транскриптомики, протеомики, метаболомики [22, 66].

Использование указанных омикс-методов привело к получению огромного массива «сырых» данных, из которых необходимо выделять наиболее значимую информацию. Это стимулировало развитие такого подхода, как биоинформатика. Последняя, в свою очередь, позволила идентифицировать т. н. биомаркеры, необходимые для мониторинга процессов, инициируемых СПП [136].

Как известно, целью нутригенетики является анализ влияния генов и их полиморфизма на поглощение, распределение в организме и метаболизм питательных веществ. Нутригенетика дает возможность оценить предрасположенность живых объектов к заболеваниям.

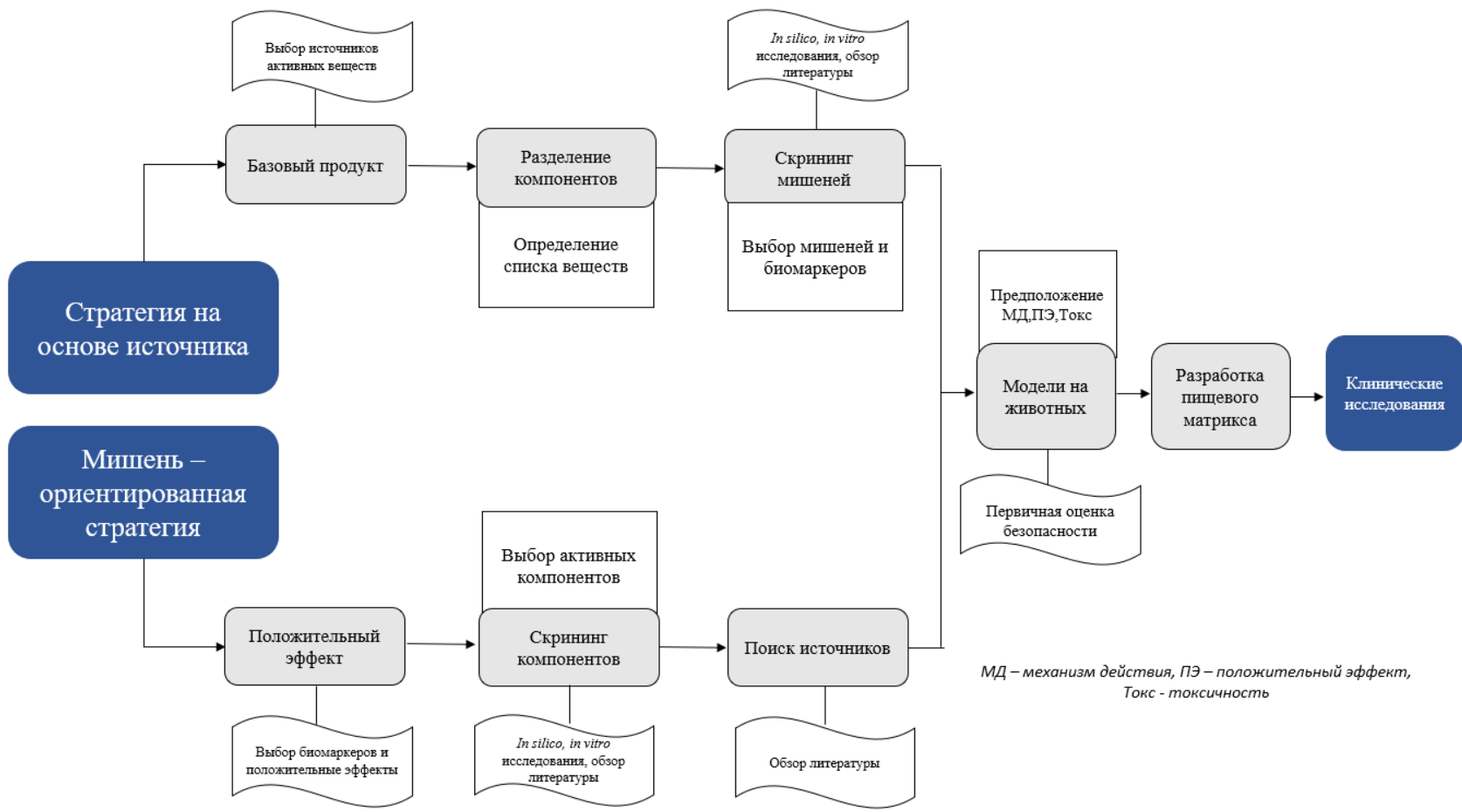


Рисунок 3 – Алгоритм оценки эффективности СПП

Источник – составлено автором на основе [8].

Нутригеномика направлена на формирование знаний о составляющих пищи, которые изменяют экспрессию генов-мишеней, кодирующих важнейшие белки и ферменты, определяющие состояние биологической системы [171]. То есть нутригеномика фокусируется на индивидуальной чувствительности организма к компонентам питания, обусловленной их влиянием на экспрессию генов и, как следствие, на процессы метаболизма, что позволяет получить ценную информацию об эффективности этих компонентов, в частности ФИ [81].

Утверждается, что эффект регулирования генов, основанный на действии определенного ФИ, может быть измеримым даже после одного приема этого ФИ, однако эпидемиологические и диетические данные свидетельствуют о том, что необходимы более длительные исследования, чтобы сделать выводы о влиянии ФИ на здоровье [133]. Нутригеномика может предоставить инструменты не только для проектирования новых, но и для тестирования существующих ФИ и СПП [48].

Последствия использования нутригеномики в научных целях заключаются в следующем:

- действие питания прямо или косвенно может изменять экспрессию или структуру генов;
- некоторые гены, регулируемые питанием (и их распространенные варианты), могут играть роль в возникновении, прогрессировании и или тяжести хронических заболеваний;
- степень влияния питания на биномиальное состояние здоровья может зависеть от индивидуальной генетической структуры;
- любое диетическое вмешательство, основанное на знании потребностей в питании, пищевого статуса и генотипа, будет полезно для предотвращения, смягчения или лечения хронических заболеваний.

Экспрессия генов — это процесс считывания генетической информации с гена и превращение ее в реальный действующий продукт — рибонуклеиновую кислоту (далее, РНК) или белок. Осознание того, что



экспрессия генов играет важную роль в развитии и предотвращении целого ряда заболеваний, и не только наследственных, уже привело к признанию регуляции экспрессии генов как особого способа оздоровления, несущего новые лечебно-профилактические возможности [172].

Избирательное воздействие биорегуляторов на гены протекает чаще всего опосредованно, через соответствующие рецепторы белковой природы (рисунок 4). При этом, как правило, реализуется следующая схема: высоко- или низкомолекулярный эффектор-лиганд специфически связывается с регуляторным белком-рецептором (репрессором или активатором гена), меняя его конформацию таким образом, что он приобретает способность распознавать регуляторные последовательности нуклеиновых кислот или других регуляторных белков. Подобные взаимодействия, происходящие на одном из вышеупомянутых этапов биосинтеза белка, далее сопровождаются изменением экспрессии кодирующего его гена [87].

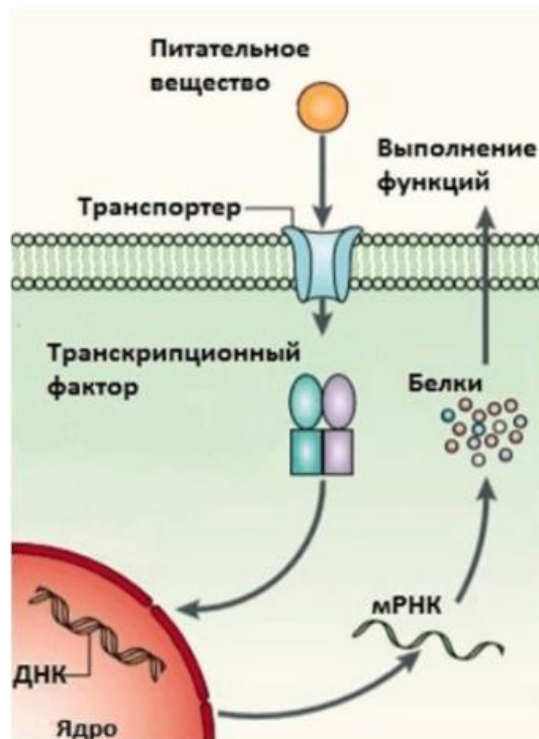


Рисунок 4 - Механизм действия питательного вещества (ФИ) на ген-мишень  
Источник – [87]

Весьма вероятно, что в недалеком будущем питание будет рассматриваться как эффективное и важное терапевтическое средство регулирования экспрессии генов, в связи с чем изучение возможности регулирования экспрессии генов посредством питания является одной из областей современных научных исследований нутригеномики [148].

В разных условиях влияние питательных веществ на экспрессию генов может иметь различные последствия. Во-первых, активация генов может содействовать улучшению транспорта определенного микронутриента, когда его недостаточно в клетке. Микронутриенты пищи могут индуцировать образование транспортных белков и ферментов, метаболизирующих белки. Во-вторых, экспрессия генов, регулирующих накопление определенных питательных веществ, может быть изменена в случае их избытка. В-третьих, питательные вещества посредством генов регулируют секрецию гормонов, которые контролируют гомеостаз — динамическое равновесие метаболических процессов организма [134].

Компоненты пищи могут изменять экспрессию генома прямо или косвенно. На клеточном уровне питательные вещества могут действовать как лиганды для активации факторов транскрипции, благоприятствующих синтезу рецепторов [47]. Кроме того, они могут метаболизироваться по первичным или вторичным путям метаболизма, тем самым изменяя концентрации субстратов или промежуточных продуктов, или влиять положительно или отрицательно на сигнальные пути [110].

Физиологическое значение нутритивной регуляции экспрессии генов позволяет обосновать:

- степень удовлетворения потребности организма в определенных ФИ;
- необходимость управления запасами нутриентов, выполняющих защитные функции и стимулирующие функции;
- особенности взаимодействия индивидуума с окружающей организм средой на клеточном уровне [36].

Экспрессия генов как способ регулирования множества процессов в организме может измеряться как с помощью микрочипирования (одновременный охват множества генов), так и полиразмерной цепной реакции (далее, ПЦР, активность одного гена). Полнота картины достигается за счет подключения к нутригеномике такого инструментария, как протеомика и метаболомика [154].

В конечном результате, геномно-протеомный анализ позволил не только расшифровать геном человека, но и выполнить множество исследований нутриент-зависимой регуляции экспрессии генов, в том числе у лиц из групп риска НИХЗ и особых условий деятельности, в частности, спортивной [93]. Тем не менее, пока крайне недостаточно данных по влиянию ФИ и СПП на активность многих генов, что затрудняет оценку эффективности первых [36].

Что касается выбора тест-объектов для изучения воздействия СПП на гены-мишени для нутриентов, то важнейшим дополнением к организменному уровню являются клеточные модели (линии, культуры). Методы *in vitro* позволяют проводить скрининговую или объемную оценку эффективности и безопасности пищевых веществ в таких системах [145].

Преимущества исследований *in vitro*:

- позволяют проводить видоспецифичный, более простой, удобный и подробный анализ, по сравнению с анализом всего организма;
- упрощают исследуемую систему, поэтому эксперт может сосредоточиться на небольшом числе компонентов;
- клетки человека могут быть изучены без «экстраполяции» на реакции экспериментального животного;
- методы *in vitro* могут быть миниатюрными и автоматизированными, что обеспечивает для методов скрининга высокую пропускную способность для тестирования биомолекул;
- исследования могут быть использованы для аппроксимации протоколов применения ФИ и СПП.

Исследование механизмов действия и специфической биологической активности *in vitro* различных нутриентов - обязательная и неотъемлемая часть в процессе разработки СПП. Выбор методик *in vitro* должен формироваться с учетом многих факторов:

- изучение возможных механизмов действия, идентификация биологических мишеней;
- чувствительность и селективность используемых методик *in vitro*;
- возможность использования тестов для стандартизации СПП;
- при дальнейших испытаниях *in vivo* должны быть выбраны клеточные модели, соответствующие изученным биологическим мишеням *in vitro*.

Модели *in vitro* подходят для микрочипирования дезоксирибонуклеиновой кислоты (далее, ДНК), протеомного и транскриптомного анализов [86]. *In vitro* в форме клеточных культур дают представление о метаболических путях и реакциях на тестовые стимулы на клеточном и молекулярном уровнях. Благодаря достижениям клеточной и молекулярной биологии (включая геномную и протеомную) использование этих моделей должно стать более точным с точки зрения прогнозирования.

Однако эта прогностическая ценность опирается на фундаментальные знания о преимуществах и ограничениях моделей в нутригеномных исследованиях, как и в других областях биомедицинских исследований [152].

Эффекты многокомпонентных пищевых систем уже активно изучаются *in vitro* с помощью моделей тканевых культур, таких, как HT-20, Caco-2 и аналогичных [51, 147, 152].

Известны успешные результаты исследований на клеточных моделях [146], в которых антиатеросклеротическое действие БАВ изучалось *in vitro* на макрофагах. Так, комбинация из трех БАВ (фитостеринов, полиненасыщенных жирных кислот омега-3 и флавонолов) ингибировала образование пенистых клеток, мобилизацию моноцитов и поляризацию макрофагов с образованием их провоспалительных фенотипов. Авторы

рассматривают обнаруженное явление как потенциальный антиатеросклеротический эффект, связанный с таким защитным механизмом, как подавление экспрессии двух антиатерогенных генов.

С учетом сказанного, а также имеющихся сведений о молекулярных механизмах возникновения и развития НИХЗ, представляется целесообразным использование для решения задач диссертации моноцитарно-макрофагальных клеточных моделей, в том числе клеточной линии THP-1 как одной из общепринятых моделей для изучения иммунного ответа моноцитов и макрофагов [18, 63].

Хотя модели макрофагов *in vitro* уже использовались для эмпирического изучения заболеваний и обнаружения лекарств [108], систематический анализ их транскриптома отсутствует [60]. В этой связи продолжаются эксперименты для получения новых данных об экспрессии генов на разных моделях макрофагов *in vitro*.

До последнего времени отсутствовал цельный алгоритм поиска и создания ССЗ оздоровительного действия. В этой связи автор считает целесообразным шире применять культуру иммунокомпетентных клеток для скрининга перспективных объектов природного происхождения, что уже успешно осуществляется за рубежом [45]. Однако по-прежнему остается много неясного не только в механизмах наблюдаемых эффектов, но и в их зависимости от дозы и длительности воздействия.

Дальнейшее развитие нутригеномики (в том числе – в рамках фудомики), связанное с еще большими возможностями для решения задач в области СПП, должно, безусловно, опираться на цифровые технологии [186].

Например, методической сложностью нутригеномики является обработка количественных данных по экспрессии генов. С одной стороны, высокопроизводительное секвенирование ДНК позволяет получать такие данные как на микрочипах, так и на основе транскриптомного профилирования. С другой стороны, их обработка, требующая компьютерных

решений по кластеризации, классификации и ассоциации, должна будет основываться на цифровых технологиях [68].

Несмотря на освоение технологий транскриптомного анализа и использование клеточных моделей вместо испытуемых-добровольцев, описанная методология при испытаниях СПП оказалась довольно трудоемкой и дорогостоящей. В этой связи представляется целесообразным указать на возможности решения аналогичных задач с помощью цифровых инструментов, в частности, искусственного интеллекта (ИИ) [34].

С этой целью используется такое направление ИИ, как машинное (в разновидности глубокого) обучение, то есть система, которая развивается на основе полученных ранее данных [67].

Она проводит скрининг лекарственных (а также и нелекарственных, то есть природных) баз данных, содержащих сведения о свойствах уже известных препаратов. Анализируя эти данные, ИИ выявляет ФИ, способные повлиять на намеченную заранее биологическую мишень, включая генетические маркеры. В какой-то степени это напоминает функционирование цифровых технологий big data и data mining [34].

Успешность нового подхода к решению существующих задач с помощью ИИ подтверждается работами по выявлению и применению снижающих воспаление ФИ из риса [113], созданию ингибиторов вируса Эбола [120], выделению ФИ в форме пищевых пептидов из растительных объектов [77].

Другой новой возможностью применения ИИ в нутригеномике являются т. н. сверточные нейронные сети, представляющие собой модели глубокого обучения для обработки больших данных по экспрессии генов, что позволяет проводить скрининг таргетных препаратов и быстро получать другие важные биомедицинские результаты [80, 188, 201].

Например, ИИ-идентификация генных сетей, ассоциированных с конкретными патологиями, продемонстрирована в работе [78] при анализе

экспрессии 20000 генов. Показано, что ИИ позволяет на основе неструктурированных данных производить в автоматическом режиме группировку биологически значимых генов-мишеней.

Отметим, что к настоящему времени было предложено несколько разновидностей ИИ с машинным обучением для динамического моделирования данных омикс-технологий. Несмотря на несомненные достоинства таких подходов (точность, успешное прогнозирование), большинство этих моделей основано на алгоритмах «черного ящика», тогда как научное сообщество склонно к более понятной логике умозаключений и интерпретации результатов. В этой связи создан «объяснимый» ИИ (eXplainable Artificial Intelligence), применяемый совместно с интеллектуальным анализом данных (data mining) для изучения цепных биологических процессов, в частности экспрессии генов, инициирующих ожирение и другие патологии [43]. К сожалению, несмотря на определенные успехи в развитии ИИ в России, его применению в фармакогеномике и нутригеномике требуются дополнительные стимулы.

Как видно из изложенного, даже при условии применения всех указанных подходов к анализу данных, полученных традиционными методами, объем трудоемких лабораторных испытаний достаточно велик и затратен. Поэтому перспектива переноса экспериментирования в виртуальную сферу за счет цифровых технологий *in silico*, также в сочетании с ИИ, представляется весьма желаемой. Она позволит не только экспериментально, но и виртуально протестировать как существующие, так и проектируемые СПП по различным критериям нелинейного характера и достоверно оценить их эффективность.

Таким образом, все вышеперечисленные инновационные инструменты для оценки СПП и ФИ способствуют росту эффективности анализа оздоровительной продукции с заданными свойствами.

## **Заключение по обзору литературы**

Информационно-аналитические материалы обзора литературы позволяют обосновать актуальность и уточнить цель и задачи диссертационного исследования.

Очевидно, что эффективным ответом на вызовы, позволяющим решить как количественные (достаточность объема), так и качественные (оздоровительные) проблемы питания, являются новые технологии, известные как ФУДТЕХ и ФУДНЕТ. В частности, российский ответ на перечисленные в обзоре направления глобального продовольственного рынка - программа действий ФУДНЕТ. Для реализации ФУДНЕТ необходимо опираться на большие данные, блокчейн, разработку новых материалов, автоматизацию 3D-печати и другие цифровые технологии, включая ИИ.

Однако, если путь к достижению количественных показателей, то есть объемов пищевой продукции, в целом ясен, то для развитых стран более актуально здоровое и персонализированное питание, реализуемое в рамках ФУДТЕХ. На основе генетического скрининга предрасположенности к различным заболеваниям, ассоциированным с действием на организм нутриентов, рождается стратегия формирования нового товарного предложения, создаются базы ФИ, дизайн продуктов для конечного пользователя в соответствии с его персональными потребностями. Это означает, что следующая волна экономического роста сопровождаться технологиями, основанными на таком питании, которое позволит потребителям лучше контролировать свое здоровье, получая доступ к проверенной информации о полезных эффектах ФИ и СПП. Особенный интерес из них представляет пищевая продукция диетического профилактического питания и пищевая продукция для питания спортсменов, являющиеся основными объектами исследования настоящей работы.

В настоящее время российский рынок СПП развивается недостаточно динамично, товарное предложение не оптимизировано в соответствии со



спросом, реальная польза такой продукции часто не соответствует ожиданиям потребителей. Ограничениями для рынка СПП считают высокую долю импорта, стоимость и низкую ценовую доступность ряда СПП для потребителей, их слабую информированность. Подтверждение разработчиками эффективности СПП, как правило, некорректное или вообще отсутствует.

Следует заметить, что технологии получения СПП могут быть вполне современными и постоянно совершенствуются, однако сам подбор ФИ является в значительной степени эмпирическим, основанным на здравом смысле и интуиции разработчиков, которые настроены на достижение желаемых эффектов, но часто сами не способны обосновать количество компонентов в составе продукта, их выбор, длительность и дозу потребления для получения искомого результата.

В то же время изучение возможности регулирования экспрессии генов посредством питания является одной из областей современных научных исследований в области геномики. В этой связи перспективным представляется наращивание усилий по использованию достижений нутригенетики и нутригеномики с дальнейшим подключением цифровых технологий. Это позволит снизить затраты на разработку новых СПП и более эффективно решать задачи, поставленные Президентом и Правительством Российской Федерации в рамках приоритетного проекта «Формирование здорового образа жизни».

Постгеномная эра открыла новые возможности понимания физиологической «работы» СПП в динамике с помощью нутригенетики, нутригеномики, транскриптомики, протеомики, метаболомики. В конечном счете, геномно-протеомный анализ позволил не только расшифровать геном человека, но и выполнить множество исследований нутриент-зависимой регуляции экспрессии генов, в том числе у лиц из групп риска неинфекционных хронических заболеваний и особых условий деятельности, в

частности, спортивной. Тем не менее, пока крайне недостаточно данных по влиянию ФИ и СПП на активность многих генов, что затрудняет оценку эффективности первых.

Что касается выбора тест-объектов для изучения воздействия СПП на гены-мишени для нутриентов, то важнейшим дополнением к организменному уровню являются клеточные модели (линии, культуры). Методы *in vitro* позволяют проводить скрининговую или объемную оценку эффективности и безопасности пищевых веществ в таких системах.

С учетом сказанного, а также имеющихся сведений о молекулярных механизмах возникновения и развития НИХЗ, представляется целесообразным использование для решения задач диссертации моноцитарно-макрофагальных клеточных моделей, в том числе клеточной линии THP-1 как одной из общепринятых моделей для изучения иммунного ответа моноцитов и макрофагов. Дальнейшее развитие нутригеномики (в том числе – в рамках фудомики), связанное с еще большими возможностями для решения задач в области СПП, должно, безусловно, опираться на цифровые технологии. Поэтому перспектива переноса экспериментирования в виртуальную сферу за счет цифровых технологий *in silico*, также в сочетании с ИИ, представляется весьма желаемой. Она позволит не только экспериментально, но и виртуально протестировать как существующие, так и проектируемые СПП по различным критериям нелинейного характера и достоверно оценить их эффективность.

## Глава 2 Объекты и методы исследований

### 2.1 Дизайн лабораторного эксперимента

Схема проведения экспериментальных инструментальных исследований представлена на рисунке 5. На начальном этапе на основе анализа специальной литературы и экспертных оценок были обоснованы актуальность проекта, выбор объектов и методов исследования, последовательности экспериментов. Далее поэтапно изучались азотсодержащие соединения, витамин D<sub>3</sub> и бета-глюканы с точки зрения эффективности при разных дозах, а также действия и последствий. Отдельно рассматривалась возможность применения наноинкапсулирования витамина D<sub>3</sub> в концентрате сывороточного протеина как средства доставки и повышения его стабильности в гидрофильной среде. Полученные данные были проанализированы и сформулированы выводы диссертационной работы о научном обосновании проектирования и использования СПП.

Исследование потребительских свойств и стандартных нормативных показателей изучаемых объектов проводили в научно-исследовательских лабораториях кафедры «Товарной экспертизы и таможенного дела» ФГБОУ ВО «РЭУ имени Г. В. Плеханова».

Молекулярно-генетические лабораторные исследования, связанные с экспериментальным обоснованием эффективности и способов применения ФИ и СПП, осуществляли в лаборатории физико-химии биомембран биологического факультета МГУ с консультационным участием д.б.н. Котелевцева С.В. и в НКО НИИ Атеросклероза (резиденте инновационного центра «Сколково», генеральный директор - д.б.н. Орехов А.Н.).



Рисунок 5 – Схема проведения экспериментальных исследований

Источник – составлено автором

## 2.2 Объекты исследований

Для выполнения диссертационного исследования были использованы образцы ФИ и СПП, приобретенные у компаний-производителей или оптовых поставщиков.

Таблица 2 – Объекты исследований

Группа	Объект
Азотсодержащие органические соединения природного происхождения	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Концентрат сывороточного белка, торговая марка Whey FitPROTEIN, производитель Академия-Т, Россия или концентрат сывороточного белка, полученный на ультрафильтрационной установке кафедры пищевой инженерии УрГЭУ;</li> <li>2. ВСАА, торговая марка SPORTAMIN® ВСАА, производитель Академия-Т, Россия;</li> <li>3. Кофеин, торговая марка «Vitabiotics», Великобритания;</li> <li>4. Креатин-моногидрат (монопрепарат в форме порошка), торговая марка «Fit Creatine Креатин», производитель Академия-Т, Россия.</li> </ol>
Витамин D <sub>3</sub>	Витамин D <sub>3</sub> (25-гидроксикальциферол), торговая марка DSM Nutritional Products Ltd, Швейцария или витамин D <sub>3</sub> торговая марка EXCELLENCE S.A., Польша
Полисахаридные функциональные ингредиенты: бета-глюканы из разных сырьевых источников	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. БАД «Beta 1,3 Glucans» (таблетки, источник - хлебопекарные дрожжи), производитель SOLGAR INC, США;</li> <li>2. БАД «Бета Глюкан 120» (капсулы, источник - грибы вешенки), производитель Натурес С.р.о., Словацкая Республика;</li> <li>3. БАД «OatWell ® 22» (порошок, источник - овес), производитель SWEDISH OAT FIBER AB, Швеция.</li> </ol>

Источник – составлено автором.

Все объекты исследования соответствовали по органолептическим и физико-химическим показателям требованиям нормативной или технической документации, а по показателям безопасности – требованиям ТР ТС 021/2011, ТР ТС 029/2012, ТР ТС 034/2013.

### 2.3 Методы исследований

В работе применяли стандартные, общепринятые (органолептические и физико-химические, биохимические) и специальные молекулярно-генетические методы исследований: экстракцию геномной ДНК (микроядерный тест буккального эпителия), амплификацию фрагментов ДНК и анализ экспрессии генов *in vivo*, транскриптомный анализ на клеточных моделях и другие.

#### *Определение влияния ФИ (СПП) на экспрессию генов-мишеней *in vivo**

Для проведения экспериментов по измерению экспрессии генов осуществлялось наблюдение за мужчинами-добровольцами в возрасте 20–25 лет, занимающимися спортом на любительском уровне, регулярно посещающими тренажерный зал и не страдающими неинфекционными хроническими заболеваниями. Для целей эксперимента они разбивались на опытную и контрольную группы (как правило, по 15 человек в каждой), члены которых принимали препараты по заданной исследователем схеме. Длительность и дозы ФИ/СПП варьировались в соответствии с условиями экспериментов и с учетом опубликованных данных по способам применения таких ФИ (СПП).

Гены-мишени для каждого из ФИ подбирались на основании анализа литературных данных по нутригенетике и генетических баз данных с учетом роли этих ФИ в энергетическом метаболизме и других формах участия в обеспечении ожидаемых эффектов.

Таблица 3 – Гены-мишени, изучаемые в экспериментах

Объект эксперимента	Ген-мишень
ВСАА и сывороточный протеин	FTO
Кофеин	CYP1A2
Креатин	SLC6A8
Витамин D <sub>3</sub>	VDR

Источник – составлено автором.

Биологическим материалом для исследования служили соскобы клеток эпителия слизистой оболочки полости рта, полученные как описано в работе [21]. Материал у каждого из испытуемых забирался для исследования до начала приема препарата (контроль) и затем многократно через определенные промежутки времени.

Влияние потребления препаратов на экспрессию гена-мишени изучали с помощью общепринятых процедур [199], а именно сочетанием микроанализа ДНК и метода ПЦР в реальном времени.

ДНК и РНК выделяли из биологического материала с помощью наборов реагентов для экстракции нуклеиновых кислот (Синтол, Россия). Исследования экспрессии генов осуществляли на уровне изучения матричной рибонуклеиновой кислоты (далее, мРНК). Тотальную РНК из биологических выделяли с помощью набора PureLink RNA Mini Kit (Thermo Fisher Scientific, США) согласно инструкции производителя. Реакцию обратной транскрипции для получения комплементарной дезоксирибонуклеиновой кислоты (далее, кДНК) на матрице РНК проводили при помощи набора iScript RT Supermix (BioRad, США). Полученную тотальную РНК каждого образца при помощи набора реактивов для обратной транскрипции и термостата переводили в кДНК для дальнейшего анализа на амплификаторе. Анализ экспрессии исследованного гена проводили методом ПЦР с обратной транскрипцией с

ген-специфичными праймерами TaqMan Gene Expression Assays (Applied Biosystems).

Синтез кДНК проводили с помощью набора Maxima First Strand cDNA Synthesis Kit (Thermo Scientific). Уровень экспрессии изучаемых генов нормализовали относительно экспрессии референсного гена «домашнего хозяйства» GAPDH. В качестве внутреннего контроля анализировали экспрессию референсного гена «домашнего хозяйства», которым являлся ген ТАТА-связывающего белка.

Детекцию флюоресценции, а также первичную обработку результатов осуществляли программным обеспечением CFX Manager 3.1 прибора CFX96, BIO-RAD (США) в автоматическом режиме [14].

*Транскриптомный анализ в условиях клеточной модели для исследования механизмов действия глюконов (далее, Гл)*

*Клеточная модель.* Культура моноцитарного происхождения THP-1, приобретенная из коллекции культур клеток позвоночных института Цитологии РАН, Санкт-Петербург, выращивалась в рекомендуемой поставщиком ростовой среде, способ культивирования - суспензионный. Моноциты THP-1 культивировали в 24-луночных планшетах, выращивали в среде RPMI 1640 с 10% FBS и дифференцировали в макрофагоподобные клетки с 50 нг/мл PMA (Sigma, США) в течение 48 часов при 37 °С. В день эксперимента культуральную среду заменяли на среду DMEM с 10% липодефицитной сыворотки. К макрофагам добавляли Гл в концентрации 100 мкг/мл. В качестве контроля использовали клетки, которые продолжали культивировать в среде без добавления Гл. Контрольные клетки (отсутствие образцов Гл в инкубационной среде) получали в идентичных условиях [35].

*Транскриптомный анализ*

Перед проведением экспериментов Гл в форме БАД растворяли в диметилсульфоксиде (далее, ДМСО) до требуемой концентрации Гл, капсулы и таблетки предварительно подвергали микронизированию до 5 мкм.



Клеточной моделью эксперимента послужили макрофагоподобные клетки линии THP-1. Тотальную РНК выделяли путем фенол-хлороформной экстракции и осаждали изопропанолом [166]. Выделенную РНК обрабатывали ДНКазой Turbo DNase («Life Technologies», США) для удаления следовых количеств геномной ДНК, затем проводили очистку набором RNeasy mini kit («Qiagen», Нидерланды).

Качество образцов РНК оценивали при помощи прибора Agilent Bioanalyzer RNA 6000 Nano/Pico («Agilent», США). Для удаления рибосомальной РНК использовали набор RiboZero Epidemiology («Illumina», США). РНК фрагментировали с помощью RNA Fragmentation Reagent («Life Technologies», США).

Построение библиотек кДНК проводили с применением набора NEBNext Ultra II Directional RNA Library Prep Kit («NEB», США) и анализировали их качество в соответствии с рекомендациями производителя. Секвенирование библиотек кДНК проводили методом параллельного двухконцевого секвенирования секвенаторе HiSeq 2500 («Illumina», США).

Первичная обработка данных секвенирования выполнялась с помощью программного обеспечения Torrent Suite (Thermo Fisher, США). Качество секвенирования оценивали с помощью программы оценки качества FASTQC (Babraham Institute, Великобритания). Сборка генома *H. sapiens* GRCh38 использовалась в качестве контрольной последовательности.

Прочтения («риды») были картированы с помощью программы TopHat2 [116]. Для подсчета количества ридов использовалась программа htseq-count [41]. Методы Limma [175] и RankProd [101] использовали для идентификации дифференциально экспрессируемых генов. Метод Limma позволял выявить гены со статистически значимой экспрессией, метод RankProd - выявить гены с повышенной и пониженной экспрессией.

Для определения биологической значимости наблюдаемых изменений проводили аннотацию дифференциально экспрессируемых транскриптов по

категориям базы данных Gene Ontology (GO), связанных с различными биологическими процессами [35].

*Определение стабильности витамина D<sub>3</sub>, наноинкапсулированного в наночастицы сывороточного белка в условиях жидкой среды.*

Витамин D<sub>3</sub> был капсулирован с помощью концентрата сывороточного белка (далее, КСБ) в условиях присутствия Ca<sup>++</sup> в различной концентрации и вариабельности pH. Для получения наночастиц был использован модифицированный метод. Раствор КСБ был приготовлен путем диспергирования его в деионизированной воде и доведения смеси до pH 7,0 с 1 N NaOH. Смесь хранили в холодильнике в течение 8 часов для полной гидратации. Через 12 ч смесь нагревали до комнатной температуры и дегазировали под вакуумом в течение 20 мин. Далее 280 мкл раствора витамина в абсолютном спирте (200 мг/мл) добавляли к 100 мл раствора КСБ (54 мг/100 мл) четырьмя разными способами.

1) Добавление (после дегазирования) витамина D<sub>3</sub> к раствору нативного концентрата сывороточного белка (НБ), содержащего 2 % белка при pH 7,0, и встряхивания в течение 30 мин в атмосфере азота.

2) Раствор КСБ, нагретый до 80°C и выдержанный при этой температуре в течение 15 мин для денатурации белка, охлаждали до комнатной температуры, растворяли (1:3) в деионизированной воде с последующим добавлением витамина D<sub>3</sub> и встряхиванием.

3) К вышеупомянутому раствору добавляли 280 мкл раствора витамина D<sub>3</sub> в абсолютном спирте (200 мг/мл), подкисляли (pH 5,5) для агрегации 1 N HCl и смешивали с 50 mM CaCl<sub>2</sub> для достижения разных концентраций последнего (0, 2,5 и 5 mM) с обозначением растворов А, В и С соответственно. А был сразу нейтрализован до pH 7,0 и подвергнут в течение 5 мин УЗ-обработке (УЗ-система производства ООО «Ультразвуковая техника – ИНЛАБ», мощность 200 ватт, частота 24 кГц). Две других смеси были

подвергнуты хранению при 4°C в течение 22 часов, после чего также обработаны ультразвуком.

4) Для получения контрольного образца незащищенного от деградации витамина D<sub>3</sub> его в количестве 280 мкл растворяли в этаноле и добавляли 100 мл воды с последующим встряхиванием.

Все приготовленные образцы хранили в закрытых флаконах, содержащих 5 мл раствора и 5 мл воздуха в течение 0, 1, 2, 5 и 10 дней при комнатной температуре, флаконы были покрыты алюминиевой фольгой для защиты от света.

Для количественного определения витамина D<sub>3</sub> его экстрагировали из всех образцов, пробы объемом 1 мл смешивали с 1 мл воды и 1 мл абсолютного этанола, добавляли 1 мл гексана и подвергали встряхиванию, затем центрифугировали при 50 g в течение 10 мин. Органическую фазу отделяли и выпаривали в атмосфере азота, добавляли к остатку 1 мл смеси метанол/вода (95,5%:4,5%) и использовали для анализа с помощью ВЭЖХ, предварительно откалиброванной по определению витамина D<sub>3</sub>. С этой целью отфильтрованные растворы вводили в хроматограф (модель Agilent 1220 серии 1200 Infinity II, Германия), оборудованный УФ-детектором (длина волны 265 нм). В качестве мобильной фазы использовали смесь ацетонитрил/вода (80:20) [15].

Все эксперименты были выполнены с двойной повторностью, для оценки стандартных отклонений использовали программный пакет SPSS.

Статистическую обработку данных молекулярно-биологических экспериментов проводили с использованием программы GraphPad Prism 8. Тест Стьюдента использовался для оценки достоверности различий, данные с  $p\text{-value} < 0.05$  считались статистически значимыми.

## **Глава 3 Экспериментальное обоснование эффективности, проектирования и способов применения функциональных ингредиентов для проектирования специализированных пищевых продуктов на основе достижений нутригеномики**

### **3.1 Азотсодержащие органические соединения природного происхождения и витамин D<sub>3</sub> как функциональные ингредиенты для специализированных пищевых продуктов**

#### **3.1.1 Оценка функциональной эффективности кофеина для получения продуктов спортивного питания**

Известные и ожидаемые эффекты кофеина: повышение активности и концентрации потребителя, улучшение переносимости нагрузок. Кофеин не только стимулирует ЦНС, но оказывает положительное действие на психику и физическую активность, включая деятельность сердечно-сосудистой системы. Достигнут высокий уровень доказательности этих эффектов [92]. Протокол использования кофеина характеризуется этапом, близким к завершению его создания. Нутригенетика (но не нутригеномика!) кофеина находится в продвинутой стадии изученности, установлены гены, являющиеся мишенями для кофеина.

Метаболизм кофеина в организме в значительной степени регулируется геном CYP1A2 (rs762551), который кодирует важный фермент печени [206]. Известно, что этот ген обладает полиморфизмом, что объясняет гендерные и этнические особенности действия кофеина [117].

Кофеин относится к ФИ, наиболее тщательно изученным с точки зрения связи с вариабельностью генов, опосредующих его влияние на спортивные результаты [202, 206]. Тем не менее, влияние разных доз и продолжительности действия кофеина на экспрессию гена CYP1A2 изучено недостаточно, что

послужило обоснованием для проведения нами соответствующих экспериментов (Рисунок 6).

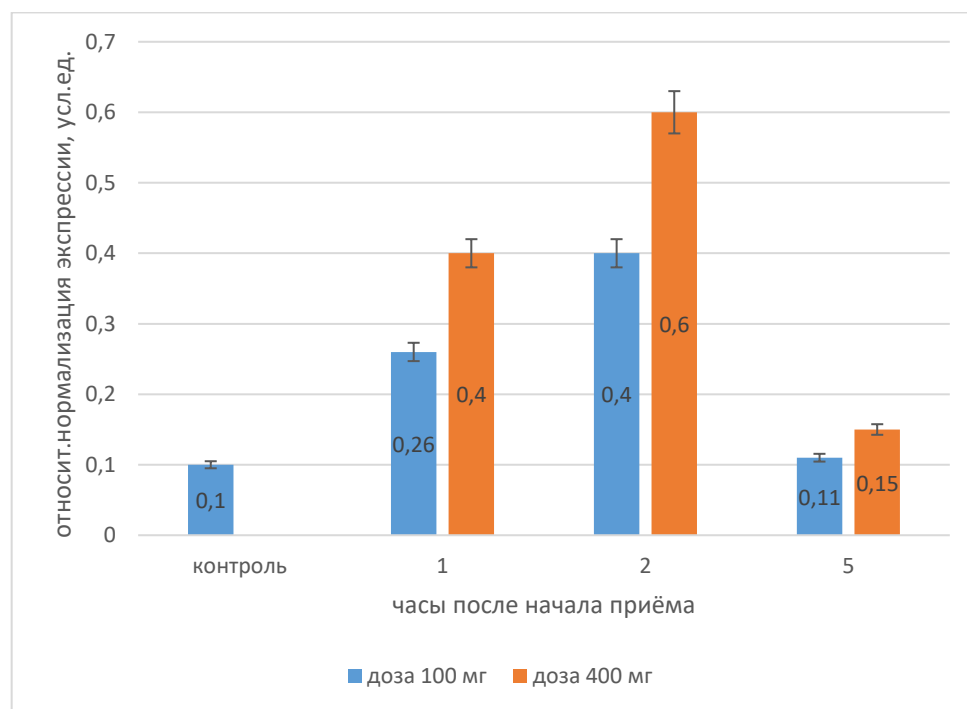


Рисунок 6 – Изменение среднегруппового уровня экспрессии гена CYP1A2 в зависимости от дозы и продолжительности приема кофеина

Источник – составлено автором.

Как следует из полученных усредненных данных, обнаружено статистически достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение активности гена, степень которого различается в зависимости от дозы ФИ (100 и 400 мг, однократно). В частности, общим для обеих доз является возрастание эффекта к 1 часу после приема, эффект держится в течение двух часов, затем наблюдается спад к 5 часам после приема почти до исходного уровня. Величина экспрессии в интервале от 1 часа до 2 часов была больше для дозы 400 мг (примерно на 15-20%). Что же касается динамики во времени (1, 2 и 5 часов после потребления) и продолжительности действия кофеина на ген-мишень, то она в целом сходна для обеих использованных доз.

Полученные среднегрупповые результаты характеризуются неоднородностью на индивидуальном уровне, что следует из рассчитанных

величин среднего квадратического отклонения ( $S = \pm 0,15$  и выше). Весьма вероятно, что это объясняется полиморфизмом гена *CYP1A2*, влияющего на метаболизм и прочие функции кофеина. Следовательно, в зависимости от генотипов потребителей находится скорость метаболизма кофеина. Так, существует как генотип «быстрый метаболизатор», так и два других генотипа («средний и медленный метаболизаторы»). На основе предварительной оценки можно констатировать, что организмы большинства испытуемых являются «средними метаболизаторами».

Основываясь на актуальных данных о генетической природе чувствительности к кофеину, некоторые авторы выделяют 3 различных уровня этого явления [174]. Гиперчувствительность к кофеину – дозы в 100 мг и ниже способны вызвать симптомы передозировки кофеина. Время метаболизма кофеина в организме может быть в 2 раза больше обычного. Люди с нормальной чувствительностью обычно не испытывают проблем с потреблением 200–400 мг кофеина ежедневно. Наконец, 10% населения обладают низкой чувствительностью (гипочувствительностью) к кофеину. Их организмы способны перерабатывать кофеин со столь высокой эффективностью, что даже высокие дозы ( $> 500$  мг) не вызывают заметных эффектов.

В целом, использование кофеина в качестве ФИ и ПСП означает, что необходим персональный подход к потреблению кофеина, основанный на предварительном определении генотипа потребителя (генетическом тестировании для конкретизации аллелей).

### **3.1.2 Оценка функциональной эффективности креатина для получения продуктов спортивного питания**

Креатин (далее, Кр) в форме Кр-моногидрата широко используется как индивидуально (монопрепарат), так и в составе ПСП в качестве

функционального ингредиента ФИ. В России и особенно за рубежом проведены многочисленные исследования, указывающие на способность Кр увеличивать силу и массу мышц, активно восполнять энергетические запасы организма, улучшать рельефность мускулатуры, снижать время восстановления после тренировок и т. п. [52, 53, 159]. Даже с учетом различий в реакции индивидуумов на Кр [88, 180], общепризнано, что его потребление способствует более быстрой регенерации аденозинтрифосфорной кислоты (далее, АТФ) как после физических нагрузок, так и между ними [118]. Тем не менее, биохимические и молекулярно-биологические механизмы действия Кр на организм человека изучены недостаточно, что приводит, в частности, к необходимости уточнения протоколов его эффективного применения (и проектирования новых ПСП, содержащих Кр) с помощью современных инструментов, одним из которых является нутригеномика. Последняя, как известно, акцентирует свое внимание на экспрессии генов (т. н. генов-кандидатов), активность которых изменяется под влиянием нутриентов, что дает возможность регулировать их потребление в целях физического совершенства и/или профилактики и терапии патологий [93].

В рамках данного диссертационного исследования были проведены экспериментальные исследования по влиянию Кр на экспрессию основного гена-мишени для получения возможности более обоснованного применения Кр его массовыми потребителями, не имеющими существенных отклонений в здоровье, но не обязательно являющимися профессиональными спортсменами [14].

Для достижения цели исследования был обоснован выбор гена-мишени, ассоциированного с основными физиологическими эффектами Кр. Несмотря на их многообразие (борьба с миопатией и мышечной гипертрофией [89, 181], неврологическими и когнитивными отклонениями [75, 96]), основной интерес представляло действие Кр как активатора энергетического обмена [103], в котором участвует целый ряд метаболитов как белкового, так и небелкового

характера. В связи с ограниченными возможностями внутриклеточного синтеза Кр, потребности в нем для энергетического обеспечения организма («мышечное топливо») реализуются, как принято считать [170, 176], за счет переноса экзогенного Кр через клеточные мембраны специализированным белком-транспортером (КрТ). Действительно, начиная с 1998 года КрТ рассматривается как белок, ответственный за поступление Кр в клетки и регуляцию его гомеостаза [91]. В этой связи геном-мишенью, регулирующим метаболизм и накопление Кр, признается SLC6A8, экспрессирующий КрТ [107]. Вероятно, экзогенный Кр, добавляемый к диете, обладает способностью активировать SLC6A8, в том числе действуя через промежуточные, малоизученные «сигнальные» факторы.

Влияние Кр, потребляемого в форме специализированного пищевого продукта для питания спортсменов, на экспрессию гена SLC6A8 изучалось с позиций доза-эффект (две дозы, 3 и 6 г) в двух разновидностях экспериментов (кратковременные и длительные) [14].

Первоначально контролировалась почасовая динамика уровня экспрессии гена, начиная с момента приема ПСП (первое взятие биоматериала - через 1 час после окончания тренировки), затем ежечасно и заканчивая моментом взятия биоматериала для анализа через 6 часов после приема ПСП (рисунок 7).



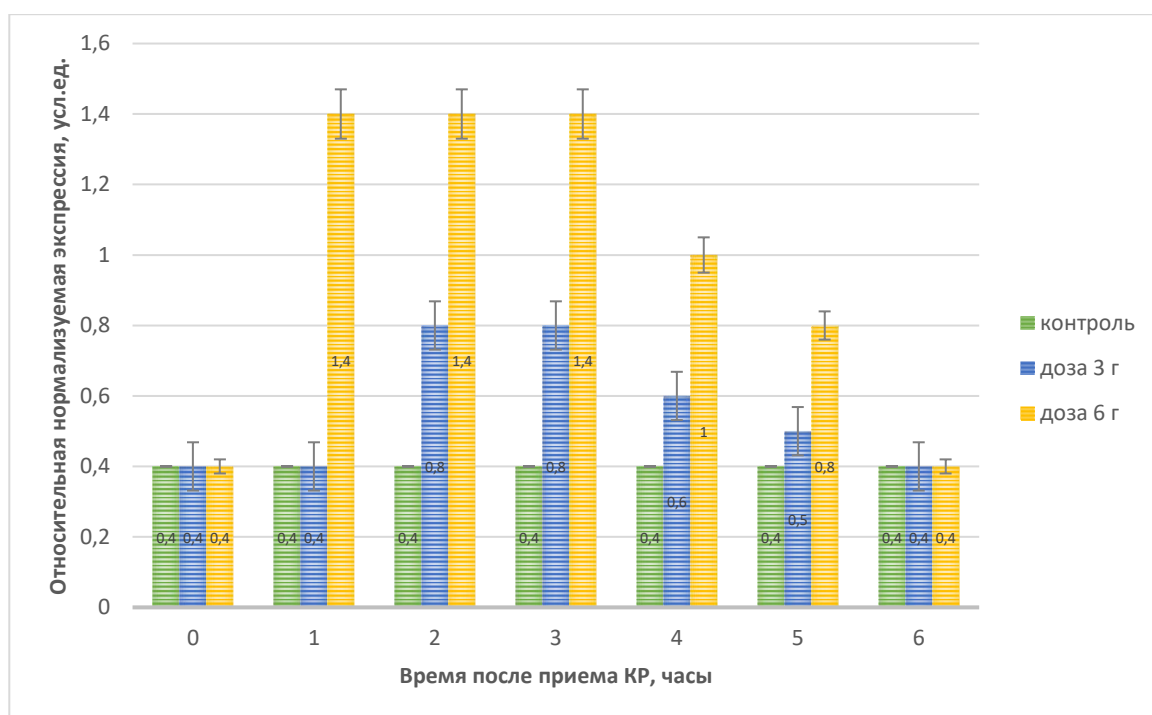


Рисунок 7 - Изменение среднегруппового уровня экспрессии гена-мишени после однократного приема Кр

Источник – составлено автором.

Как следует из представленных данных, экспрессия (среднегрупповой уровень, доза 6 г) статистически достоверно нарастает с  $0,40 \pm 0,12$  у.е. до  $1,40 \pm 0,23$  у.е.; ( $p < 0,001$ ) в течение часа, затем держится на этом повышенном уровне в течение двух часов и начинает постепенно снижаться к исходному уровню, достигая его примерно через 6 часов после попадания ПСП в организм.

При использовании дозы 3 г (рисунок 7) и аналогичных условиях эксперимента динамика экспрессии гена-мишени сохраняется, однако уровень экспрессии выражен гораздо слабее и ненамного превышает активность гена в контрольной группе, не получающей Кр. Таким образом, промежуток времени в 6 часов после попадания Кр в организм человека оказывается достаточным для прекращения действия Кр (прямого или опосредованного) на ген-мишень [14].

В другой серии опытов интерес представляло влияние на активность гена многократного действия Кр в течение достаточно длительного

промежутка времени. Прием ПСП членами обеих групп (3 и 6 г) происходил ежедневно однократно в течение 14 суток, а измерение экспрессии, с учетом результатов первой серии опытов, осуществляли (также после тренировки) через 2 часа после попадания Кр в организм испытуемых. Полученные результаты представлены на рисунке 8.

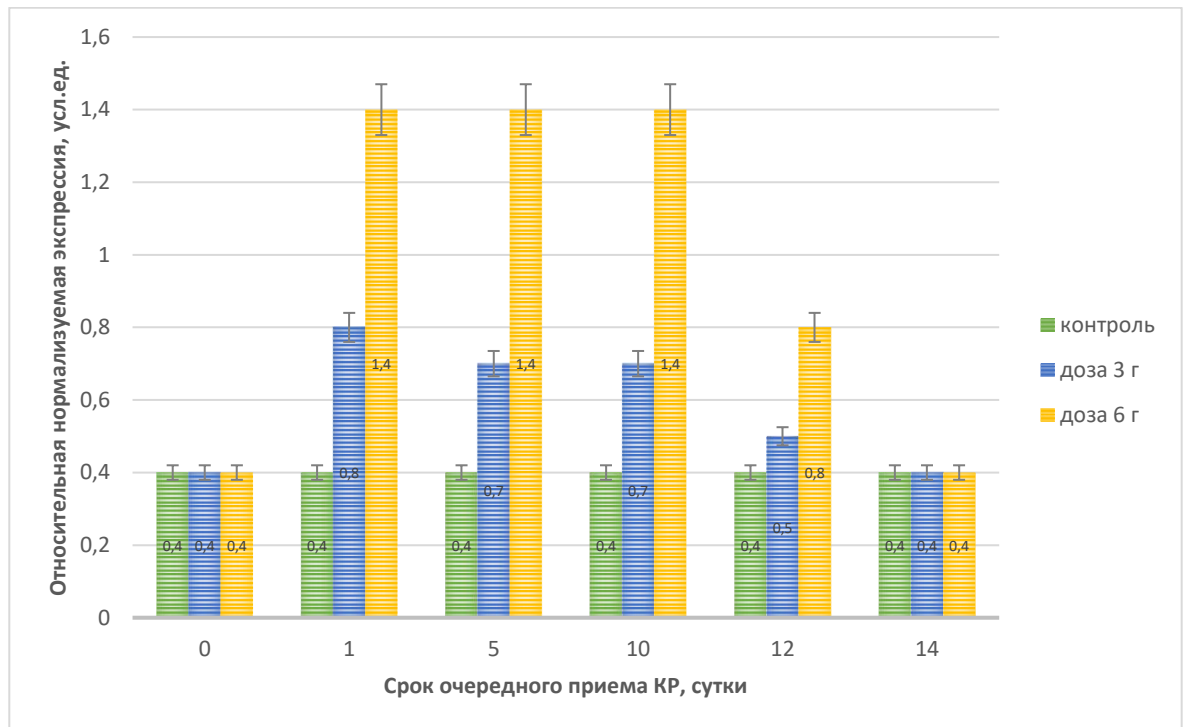


Рисунок 8 - Динамика среднегруппового уровня экспрессии гена-мишени в течение двухнедельного ежедневного приема Кр

Источник – составлено автором.

Как следует из диаграммы, эффект («всплеск» активности после однократного приема) Кр (6 г) сохраняется в течение 9 суток, затем начинает снижаться почти до исходного уровня к концу эксперимента (14-е сутки), то есть ген-мишень прекращает реагировать на очередную порцию Кр. Как и в первой серии опытов, динамика действия меньшей дозы Кр (3 г) обнаружила сходную картину с гораздо меньшей выраженностью действия БАД на ген-мишень (рисунок 8).

Важной особенностью проведенных экспериментов явилось обнаружение индивидуальной реакции некоторых участников на Кр

(реагирующие/нерагирующие). В каждой из двух групп, отличающихся дозой потребляемого Кр, выявлено по 3 испытуемых, экспрессия гена SLC6A которых практически не изменялась под действием этой ПСП.

Главное отличие проведенного исследования по изучению ПСП от большинства сходных исследований – дизайн эксперимента. Действительно, чаще всего ПСП изучаются по отношению к отдельным видам спорта, с учетом разных, достаточно специфических форм физических нагрузок. С учетом возросшей популярности спортивного питания в среде приверженцев активного образа жизни, регулярно получающих нагрузки общего плана (например, при посещении тренажерных залов), представляли интерес данные о действии ПСП на такой, достаточно массовый, «усредненный» по состоянию тренированности организм. Понятно, что необходимо было использовать и наиболее распространенную товарную форму Кр, а именно Кр-моногидрат как ПСП, не содержащий дополнительных (вспомогательных) ингредиентов.

В связи с высокой популярностью Кр, в литературе представлено огромное количество данных о способах, длительности и дозах его потребления (в том числе – при ряде патологических состояний), причем приведенные разными авторами результаты довольно часто противоречивы. Это явилось одной из предпосылок для применения нутригеномики как инструмента для изучения влияния Кр на ген, играющий важнейшую роль в биоэнергетике и ассоциированный с образованием белка-транспортера КрТ [14].

По нашему мнению, полученные результаты однозначно указывают на измерение экспрессии гена-мишени как источник важной информации для понимания механизма действия и способов наиболее эффективного применения не только Кр, но, весьма вероятно, и других ПСП. В целом, обнаруженные эффекты (доза, кратковременное и длительное действие) не являются неожиданными. Однако они позволяют занять обоснованную позицию в обсуждении протокола применения Кр (восстановление

работоспособности после тренировки). В частности, с позиции как нутригеномики [165], так и фармакокинетики [137], вряд ли целесообразны т. н. креатиновая «загрузка» (большие дозы в начальный период использования Кр), а также ожидание сохранения его эффективности после 10–12-дневной адаптации организма при последовательном ежедневном приеме Кр. Впрочем, надежность и достоверность таких рекомендаций должны быть подтверждены опытным путем на гораздо большем числе испытуемых [14].

Нельзя оставить без внимания и определенную неоднородность данных по экспрессии гена SLC6A8 у членов одной и той же группы при одинаковых воздействиях экзогенного Кр. Такое наблюдение тоже соответствует результатам зарубежных ученых [70], которые считают 25–30% испытуемых не реагирующими на креатиновые добавки, потребляемые именно как *ergogenic aids* («эргогенные или энергетические помощники»). С позиции нутригеномики объяснить эту вариабельность пока не представляется возможным, по крайней мере, если исходить из ключевой роли гена SLC6A8 как регулятора синтеза КрТ – соответствующий однонуклеотидный (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) полиморфизм этого гена, в соответствии с информацией геномных баз данных, не наблюдается. Сообщается о ряде физиолого-биохимических параметров (структура мышечных волокон, содержание эндогенного креатина в мышцах и др.), по которым могут различаться реагирующие и не реагирующие на добавляемый Кр лица [70]. Возможно, в дальнейшем с помощью ДНК-микрочиповой технологии удастся уточнить специфические молекулярные мишени для Кр и углубить понимание процессов нутриент-геномного взаимодействия. Однако на сегодняшний день представляется, что генодиагностика и генотипирование для индивидуализации потребления Кр в качестве «эргогенного помощника» практически здоровыми людьми вряд ли целесообразны.

Тем не менее, как уже указывалось выше, функции Кр в организме человека, в том числе при патологических состояниях, весьма многообразны.

Поэтому следует принять во внимание, что о структурно-функциональных изменениях гена SLC6A8 (мутации, сплайсинг) и существовании изоформ КрТ сообщали многие исследователи [64, 130, 170], связывая их с развитием неврологических и когнитивных отклонений. Таким образом, в дальнейшем, для уточнения молекулярно-клеточных механизмов вовлечения Кр в мышечную биоэнергетику, предстоит оценка как возможной роли других метаболитов и генов-кандидатов, так и функционального состояния митохондрий разных тканей.

### **3.1.3 Оценка функциональной эффективности аминокислот с разветвлёнными боковыми цепями (BCAA) и сывороточного протеина для получения продуктов спортивного питания**

Потребление профессиональными спортсменами и сторонниками ЗОЖ таких популярных ПСП, как ВСАА и сывороточный протеин связывают с такими эффектами, как управление весом тела и его тканевым составом, однако протоколы применения этих объектов спортивного питания достаточно противоречивы [142], а данных по их нутригеномике практически нет.

Развитие молекулярно-генетических подходов к изучению механизмов действия ПСП на биологические объекты стало основанием к проведению собственных экспериментов, в которых определялась способность ПСП влиять на экспрессию генов-мишеней. В частности, в опытах были использованы два популярных объекта спортивного питания российского производства: концентрат сывороточного белка Whey FitPROTEIN и носитель разветвленных аминокислот SPORTAMIN® BCAA 6000.

Оба этих продукта имеют в основном сходное назначение (оптимизация веса тела и его тканевой структуры), которое, как полагают, ассоциировано с активностью гена FTO [143]. Тем не менее, как уровень доказательности

ожидаемых и желаемых эффектов, так и влияние разных доз, продолжительности приема и возможной вариабельности действия этих ПСП на организм человека изучено недостаточно.

Полученные нами данные представлены в таблице 4. Из них следует, что, несмотря на определенное сходство состава двух СПП, их влияние на усредненный уровень экспрессии гена FTO является существенно различным (использованы ежесуточные дозы СПП, рекомендованные производителем).

Таблица 4 - Изменение среднегруппового уровня экспрессии гена FTO (нормализация в условных единицах) в ответ на потребление SPORTAMIN® BCAA 6000 и Whey FitPROTEIN

Исследуемый СПП	Время после приема СПП, час						
	0	1	6	24	25	48	72
SPORTAMIN® BCAA 6000	0.20±0.02 контроль	0.66 ±0.05	0.20 ±0.05	0.20 ±0.05	0.59 ±0.05	0.20 ±0.05	0.20 ±0.05
Whey FitPROTEIN	0.39±0.05 контроль	0.51 ±0.09	1.55 ±0.11	0.80 ±0.09	0.71 ±0.09	0.82 ±0.09	0.75 ±0.09

Источник – составлено автором.

Обнаружено, что потребление ВСАА приводит к нарастанию экспрессии гена FTO уже через час после приема ( $0,66 \pm 0,05$ ) и этот уровень снижается до нормального (контрольного) уже через 6 часов. В дальнейшем в течение всего эксперимента наблюдается аналогичная зависимость – относительно быстрый всплеск экспрессии и такое же быстрое ее возвращение к обычному значению. Таким образом, обнаруженные эффекты являются кратковременными. Следует отметить, что динамика действия ВСАА в значительной степени соответствует результатам, опубликованным ранее [106].

Реакция гена FTO на попадание в организм Whey FitPROTEIN носит иной характер, а именно – экспрессия достигает максимума позже, через 6 часов, причем возрастание это является более значительным, чем у ВСАА, к

концу первых суток несколько снижается, но в последующий период времени повышенный уровень активности гена сохранялся на протяжении всего периода эксперимента.

В то же время следует указать, что индивидуальные данные по экспрессии выявляют следующий феномен – для большей части группы, потребляющей ВСАА, характерной является указанная выше зависимость, тогда как в составе группы, потребляющей Whey FitPROTEIN, выделяются две подгруппы, демонстрирующие высокую и более низкую активность гена-мишени по сравнению со среднегрупповыми значениями. Как представляется, индивидуальные различия в экспрессии генов у испытуемых объясняются наличием в гене FTO как минимум двух разных полиморфных вариантов [93]. Это означает, что необходим персональный подход к потреблению сывороточного протеина, основанный на предварительном определении генотипа потребителя (генетическом тестировании).

Реакция гена FTO у всех потребителей ВСАА оказалась примерно одинаковой, поэтому можно ожидать, что использование ВСАА не требует персонального подхода к потреблению этого СПП, а генетическое тестирование не является обязательным [187].

С учетом возможного полиморфизма генов-мишеней, нельзя не указать на обнаруженную нами неожиданную однородность активности гена FTO в ответ на потребление ВСАА. Как нам представляется, для объяснения как этого, так и аналогичных феноменов, обусловленных генотипом потребителя, было бы целесообразно в дальнейшем также использовать методический подход на основе Big Data [209].

В целом, подводя итог по полученным результатам в сравнении с уже имеющимися данными [84, 125], следует констатировать, что они скорее дополняют известные сведения о влиянии белков и аминокислот на организм человека, чем являются принципиально новыми и неожиданными.

Однако, с учетом типовой последовательности проведения исследований ПСП, важным является точный выбор генов-мишеней для нутриентов и принятие во внимание не только генетического полиморфизма, но и участия других генов. Действительно, если для Whey FitPROTEIN такой мишенью является ген FTO, что неоднократно подтверждено методами молекулярной биологии [149, 168], то для ВСАА ситуация не так однозначна. В частности, относительно недавно появились указания на ассоциацию ВСАА с генами BCAT2, BCKDH E1a, SREBP-1, SLC25A44. Более того, эффекты ВСАА, как и других ПСП, могут реализовываться через группы взаимодействующих генов.

Как представляется экспертам, с помощью высокопроизводительной функциональной геномики, метаболомики и протеомики в перспективе будут выявлены новые функции ВСАА в экспрессии генов, белков и метаболической регуляции. Все эти методы помогут интерпретировать сложные и противоречивые результаты, полученные на сегодняшний день, и во многом расширят наше представление о новых функциях ВСАА у людей и животных [210].

### **3.1.4 Оценка эффективности витамина D<sub>3</sub> как функционального ингредиента**

Витамин D<sub>3</sub> положительно влияет на многие аспекты иммунитета и адаптацию к физической нагрузке, а его метаболизм в организме в значительной степени регулируется геном VDR [139]. Как считается, эти эффекты имеют средний уровень доказательности [57]. Биологическая роль витамина D<sub>3</sub> все еще требует уточнения, так как его воздействие на организм, помимо регуляции гомеостаза кальция и фосфора, связано с нейропротекторными, противоопухолевыми и другими эффектами [9].



Влияние витамина D<sub>3</sub> на экспрессию гена VDR изучалось нами с позиций доза-эффект (две дозы) и длительности приема витамина (2, 10 и 20 суток). Обнаружено статистически достоверное увеличение активности гена, динамика которого во времени различается в зависимости от потребляемой дозы. Так, для дозы 2000 МЕ наблюдается медленное и плавное повышение экспрессии к 20 дню потребления ФИ (уровень экспрессии гена возрастал с  $0,10 \pm 0,02$  усл. ед до  $0,40 \pm 0,05$ ), тогда как для дозы 4000 МЕ происходит резкое нарастание экспрессии к 10 дню потребления (до  $0,55 \pm 0,05$  усл. ед.), которое затем уже практически не изменяется. Следует отметить, что сам факт существенного повышения экспрессии гена VDR соответствует результатам, полученным в работе [208], в которой применялась дозировка 2000 МЕ в течение двух месяцев.

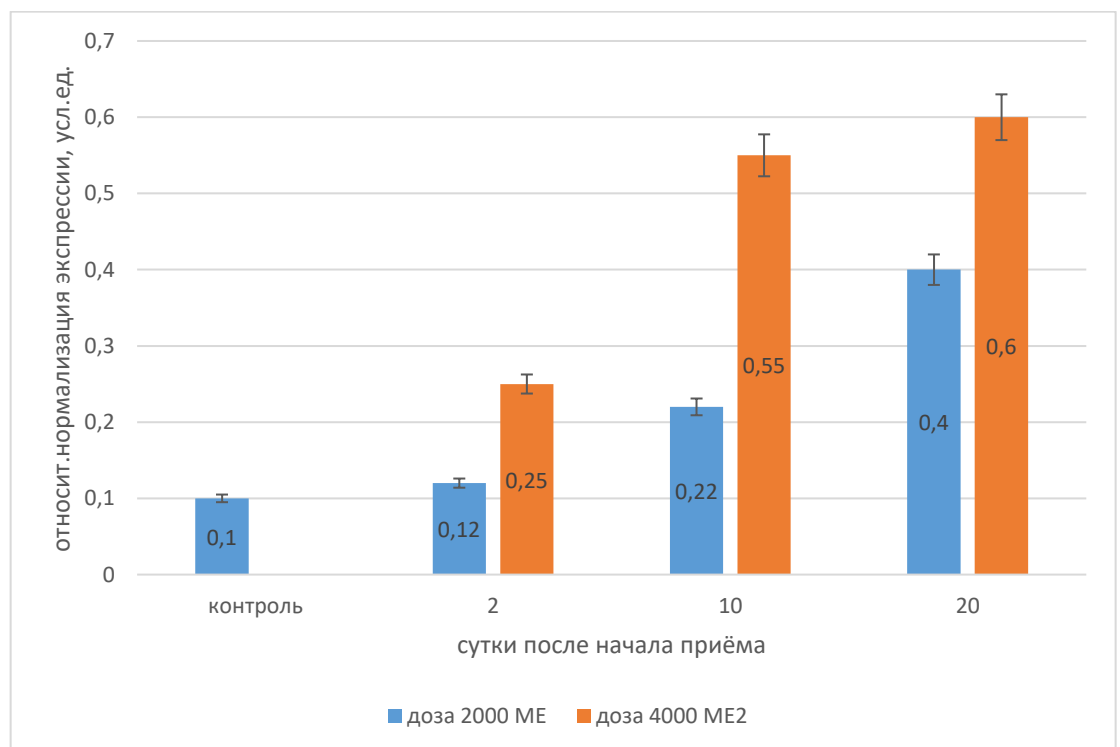


Рисунок 9 – Изменение среднегруппового уровня экспрессии гена VDR в зависимости от дозы и продолжительности приема витамина D<sub>3</sub>

Источник – составлено автором.

Отметим, что близкие к нашим данные получены в рамках рандомизированного контролируемого исследования по влиянию витамина D<sub>3</sub> на состав тела и экспрессию рецептора витамина D<sub>3</sub>, а именно белка VDR [139]. В результате концентрация витамина D<sub>3</sub> в сыворотке крови увеличилась на 65%, а экспрессия гена VDR увеличилась шестьдесят (!) раз. Изменения в параметрах состава тела наблюдались в отношении жировых отложений и мышечной массы.

В то же время следует указать, что индивидуальные данные по экспрессии выявляют следующий феномен – для большей части группы испытуемых характерной является указанная выше зависимость, тогда как у двух участников эксперимента потребление витамина D<sub>3</sub> не обнаружило влияния на уровень экспрессии. Как представляется, индивидуальные различия в экспрессии генов у испытуемых объясняются наличием в их генах разных полиморфных вариантов [200]. Действительно, достаточно давно подтверждено, что на функционирование систем организма, связанных с витамином D<sub>3</sub>, влияет состояние клеточного рецептора (белка) к витамину D<sub>3</sub>, которое зависит от формы гена VDR (аллельного полиморфизма) [100]. Известно, что ген VDR представлен несколькими функциональными полиморфизмами, из которых с состоянием иммунной системы в наибольшей степени связаны аллели BsmI и FokI [158].

Существует точка зрения, что витамин D<sub>3</sub> – один из ключевых факторов поддержания стабильности генома в целом, так что при дефиците витамина D<sub>3</sub> будет нарушаться экспрессия многих генов человека [10]. Тем не менее, воздействия витамина D<sub>3</sub> на экспрессию VDR специфически ассоциированы прежде всего с такими белками, как НАД-дегидрогеназы (окислительно-восстановительные процессы), интерлейкины (регулируют иммунитет и процессы воспаления), белки гомеостаза кальция [112]. Можно предполагать, что активность ФИ в форме витамина D<sub>3</sub> обусловлена его влиянием на синтез указанных белков, а степень этого влияния зависит как от дозы, так и от

длительности применения ФИ [6].

Вышесказанное означает, что необходим персональный подход к потреблению витамина D<sub>3</sub>, основанный на предварительном определении генотипа потребителя (генетическом тестировании). Наиболее вероятно, что для большинства лиц, потребляющих этот ФИ в указанных дозах, будут достигаться эффекты, благоприятные для состояния здоровья и физических возможностей. С точки зрения применения витамина D<sub>3</sub> как ФИ спортивного питания, это предположение подтверждается экспериментально в работах [46, 111].

В то же время нельзя не отметить, что более полный охват молекулярных механизмов действия витамина D<sub>3</sub>, как и других ФИ, не может быть достигнут с ориентацией на единственный ген-мишень и одну клеточную линию. Это хорошо продемонстрировано в работе [31] с разными типами клеток.

В частности, авторами показано, что в опухолевых клетках под действием витамина D<sub>3</sub> повышается экспрессия генов, вовлечённых в иммуномодуляцию и внутриклеточную передачу сигналов от рецепторов, снижается экспрессия генов, ассоциированных с энергетическим метаболизмом, делением клеток, репарацией ДНК, синтезом и транспортом белков, хроническим воспалением. Для нейрональных клеток в экспрессии генов происходили в значительно наблюдалась несколько иная картина. С учетом таких феноменов, следующий этап наших экспериментов был связан с транскриптомным анализом.

### **3.2 Изучение бета-глюканов как функциональных ингредиентов для специализированных пищевых продуктов с помощью нутригеномики *in vivo* и транскриптомного анализа *in vitro***

В литературе имеются указания на оздоровительное действие бета-глюканов разного сырьевого происхождения, полученные на многих объектах исследования [193]. Как СПП, Гл благоприятно воздействуют на иммунную систему и помогают повысить сопротивляемость к инфекциям, а также физическую и восстановительную активность организма.

Однако широкому применению Гл в оздоровительном питании и пищевой промышленности препятствует целый ряд факторов, связанных, главным образом, с недостаточной изученностью механизмов их действия на человека, что приводит к невозможности оптимизировать такие параметры, как товарная форма продукта, доза, длительность воздействия на потребителя, определяющие величину конечного эффекта [35].

На сегодняшний день считается, что уровень доказательности эффектов Гл невысок [195]. Сведения о полиморфизме генов, являющихся мишенями для Гл, либо отсутствуют, либо являются неубедительными [153]. Влияние Гл на экспрессию генов практически не изучено.

На начальном этапе работы с Гл нами исследовано влияние разных доз (250 и 500 мг/сутки) и продолжительности действия одного из них (бета-1,3/1,6-D-глюкана из грибов вешенки) на экспрессию связанного с иммунитетом гена *CADM1*, который был идентифицирован как мишень для Гл на основании литературного анализа [36].

Обнаружено статистически достоверное увеличение активности гена, динамика которого во времени незначительно различается в зависимости от потребляемой дозы Гл (рисунок 10). В частности, при коротком сроке потребления Гл доза 500 мг/сут дает более быстрое и значимое возрастание экспрессии, а после 10 суток приема препарата рост активности гена

замедляется и обе кривые выходят на плато к 20 суткам приема Гл, причем величина экспрессии остается повышенной у дозы 500 мг/сут по сравнению с 200 мг/сут.

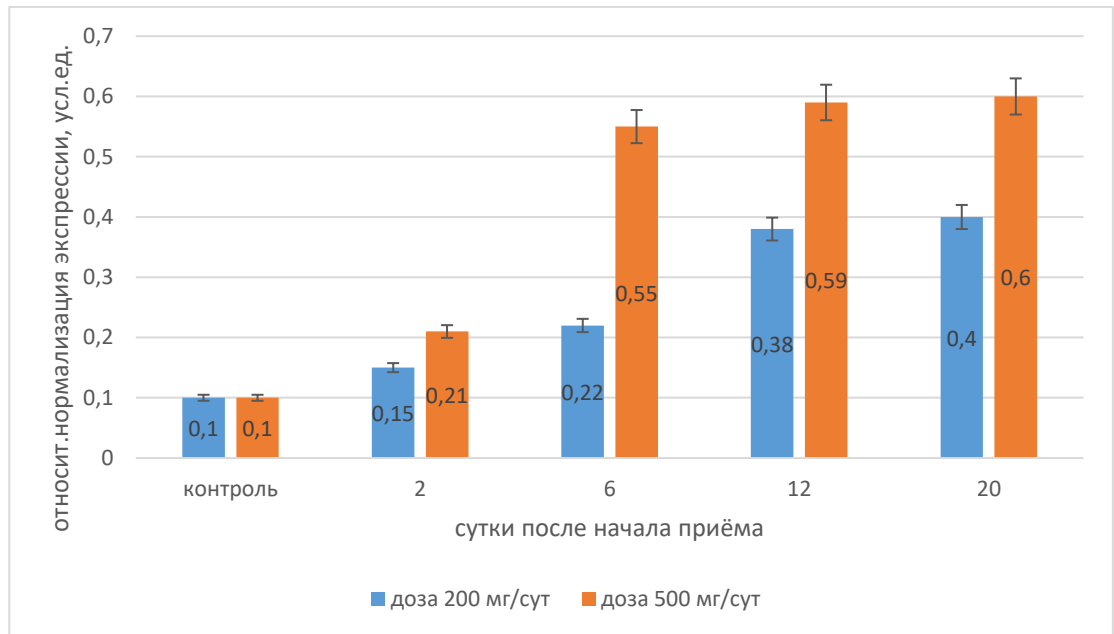


Рисунок 10 – Изменение среднегруппового уровня экспрессии гена CADM1 в зависимости от дозы и продолжительности приема бета-глюкана

Источник – составлено автором.

В отличие от аналогичных результатов по витамину D<sub>3</sub> и кофеину, индивидуальная реакция потребителей Гл оказалась примерно одинаковой, что может указывать на отсутствие полиморфизма у гена CADM1. Таким образом, можно ожидать, что использование Гл в качестве ФИ не требует персонального подхода к его потреблению, генетическое тестирование не является обязательным, а положительный эффект (усиление иммунитета) будет наблюдаться у большинства лиц, принимающих Гл в течение 10 суток и более.

Однако механизм действия Гл на организм вполне может быть полигеномным, когда выявление функционально связанных, координированно экспрессируемых генов, контролирующих выполнение определенных функций организма, позволяет существенно уточнить протокол

применения Гл. В настоящее время это стало возможным осуществить с помощью полногеномного транскриптомного анализа. Эта технология дает возможность количественно определять уровни экспрессии генов и аллель-специфическую экспрессию в одном эксперименте, а также идентифицировать ключевые гены, ассоциированные с конкретной патологией или действием внешнего стимула (например, изучаемого соединения). Параллельный сравнительный анализ экспрессии генов дает возможность проследить все закономерности изменений и определить меж- и внутриклеточные сигнальные пути [36].

При выполнении данного этапа диссертации решались следующие задачи:

- с использованием клеточной модели определить дифференциально экспрессируемые под действием Гл гены;

- описать возможные биологические эффекты, реализуемые метаболитами (белками, ферментами, гормонами и т.п.), которые кодируются выявленными генами;

- уточнить связь активности нескольких коммерчески доступных Гл по отношению к ключевым генам с сырьевыми источниками их получения;

- сформулировать вытекающие из результатов проведенных экспериментов рекомендации по практическому применению Гл в оздоровительных целях с точки зрения выбора товарной формы Гл и ожидаемых эффектов [35].

Таким образом, ГА стал второй частью нашего исследования, а именно механизмов действия Гл на макрофаги клеточной модели. В таблице 5 представлены результаты, полученные с использованием Гл дрожжевого (Гл 1), грибного (Гл 2) и зернового (овес, Гл 3) происхождения. С учетом известного содержания Гл в трех использованных БАД, все концентрации активного начала были одинаковы и составляли в растворе ДМСО 100 мкг/мл.

Также одинаковым для всех БАД было и время воздействия Гл на макрофаги – инкубация в клеточной модели в течение 24 часов.

ТА позволил обнаружить изменение транскриптомного профиля макрофагов, затрагивающего более 100 генов, под влиянием каждого из трех Гл, однако структура этих изменений была существенно различной. Дифференциально экспрессируемые гены со значениями уровней изменения экспрессии от 4,0 и выше представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Дифференциально экспрессируемые гены макрофагов, активность которых существенно возрастает (+) или снижается (-) под действием трех разных Гл

Символ гена	Кодируемый геном белок (фермент)	Функциональное (биологическое) значение гена	Уровень изменения экспрессии гена под действием глюкозана		
			Гл 1	Гл 2	Гл 3
IFN- $\gamma$	Интерферон II типа	Цитокин врождённого и приобретённого иммунитета	+ 7,6	+ 6,1	-
IL-2	Интерлейкин 2	Белок иммунной системы, регулирующий деятельность лейкоцитов и лимфоцитов	+6,4	+ 5,0	-
IL-10	Интерлейкин 10	Противовоспалительный цитокин	+ 5,1	+ 4,2	+ 9,7
IL15	Интерлейкин 15	Цитокин провоспалительного действия	-	-	- 6,9
TIGIT	Белок, регулирующий функции Т-клеток	Иммуномодулирующее действие	+ 9,6	+ 6,7	-
IL7	Интерлейкин 7	Цитокин, стимулирующий пролиферацию В- и Т-лимфоцитов	-	-	5,9
F2RL1	Рецептор 2, активируемый протеазой PAR2	PAR2 модулирует воспалительные реакции	-	-	+10,6
S100A8	Кальций-связывающий белок	Участие в атерогенезе	-	-	- 8,8
CADM1	молекула клеточной адгезии 1	Влияние на процессы апоптоза и адгезии клеток	+ 6,5	+ 4,4	-

Символ гена	Кодируемый геном белок (фермент)	Функциональное (биологическое) значение гена	Уровень изменения экспрессии гена под действием глюкоз		
			Гл 1	Гл 2	Гл 3
TNF-a	Фактор некроза опухоли	Цитокин, выполняющий регуляторные и эффекторные функции в воспалении	+ 8,6	+ 6,7	+ 5,5
LDLR	Белок рецептора липопротеидов низкой плотности	Поглощение клеткой липопротеидов низкой плотности	-	-	- 7,8
INSIG1	Инсулин-индуцированный белок гена 1	Регуляция биосинтеза холестерина в клетке	-	-	+ 6,9
SCARB1	Рецептор-поглотитель класса В типа 1	Рецептор для липопротеидов высокой плотности и их оттока	-	-	+ 9,3
STARD3	StAR-родственный переносчик липидов-содержащий 3	Регуляция внутриклеточного распределения холестерина	-	-	+ 8,1
ABCA1	АТФ-связывающий кассетный транспортер	Обратный транспорт холестерина	-	-	+ 6,9
MIF	Фактор ингибирования миграции макрофагов	Лимфокин, участвующий в иммунорегуляции и воспалении	+ 10,1	+ 7,3	+ 6,5

Примечание: уровни изменения экспрессии генов рассчитывались по методу Limma/Voom, контролем служили клетки, не подвергнутые действию Гл; знак (-) означает, что уровень изменения экспрессии данного гена менее 4,0.

Источник – составлено автором.

В последние годы использование ТА является одним из наиболее прогрессивных подходов к исследованию действия внешних факторов на биологические системы. Таким образом были обнаружены многие молекулярные биомаркеры и терапевтические мишени для лекарств и нутрицевтиков [207]. Данные, получаемые на транскриптомном уровне, обеспечивают представление о молекулярном ответе клеток организма достаточно быстро после воздействия изучаемого вещества. Такая информация чрезвычайно полезна для формирования протокола применения



СПП и ФИ, так как расширяет и уточняет представление о механизмах их действия [35].

Транскриптомные исследования СПП и ФИ представляют собой новейшие достижения нутригеномики. Как правило, для подавляющего большинства имеющихся в продаже СПП/ФИ, в том числе в товарной форме БАД, данные об их воздействии на транскриптом отсутствуют.

Как следует из полученных данных по изменению профиля экспрессии генов макрофагов под действием Гл, ожидаемые эффекты весьма различны в зависимости от их сырьевого происхождения. Общее количество генов, активность которых существенно возросла или снижалась под действием трех разных Гл, составило 16. В то же время ТА позволил выявить определенные закономерности в обнаруженных феноменах.

Главным из них является сходство эффектов Гл 1 и Гл 2 (из дрожжей и грибов соответственно) в отличие от эффектов Гл 3 (из овса). В первом случае биологическая значимость действия Гл определяется изменением активности генов, регулирующих иммунитет (IFN- $\gamma$ , IL-2, TIGIT, CADM1), во втором – генов, регулирующих воспаление и обмен холестерина (IL15, IL7, F2RL1, S100A, 8LDLR, INSIG1, SCARB1, STARD3, ABCA1). Следует отметить еще две особенности. Величина изменения экспрессии одних и тех же генов была несколько выше под влиянием Гл 1, чем Гл 2. Наконец, профиль экспрессии трех генов (IL-10, TNF- $\alpha$  и MIF) изменился сходным образом под действием всех изученных Гл.

Более того, следует также принять во внимание, что дозы однократного воздействия Гл на макрофаги коррелируются с рекомендуемыми суточными нормами потребления как Гл, так и пищевых волокон.

Как известно, функциональные свойства и медико-биологическая активность Гл отличаются большим разнообразием [58].

Принято считать, что основным фактором, предопределяющим это разнообразие Гл, является источник их получения, а им могут являться: зерно

овса посевного (*Avena sativa*), ячменя обыкновенного (*Hordeum vulgare*), а также грибы вешенки обыкновенной (*Pleurotus ostreatus*) и шиитаке (*Lentinus edodes*), клетки хлебопекарных (*Saccharomyces cerevisiae*) и пивных (*Saccharomyces pastorianus*) дрожжей. В наших экспериментах использованы наиболее доступные в настоящее время на российском рынке три разновидности Гл-содержащих БАД, имеющих разное сырьевое происхождение.

Как и следовало ожидать, ТА позволил обнаружить существенные различия в действии Гл на транскриптом макрофагов в условиях клеточной модели. Исходя из такого показателя, как уровень изменения экспрессии генов, наиболее активным оказался Гл 1 (дрожжевой). Такой результат находится в соответствии с данными [5, 79], где также отмечены преимущества именно дрожжевого препарата Гл.

Но более показательным является сходство эффектов Гл 1 и Гл 2 (грибной) в отличие от эффектов Гл 3 (овсяный). Биологическая значимость наблюдаемых явлений указывает на направленность действия Гл 1 и Гл 2 на иммунитет (врожденный и адаптивный), тогда как Гл 3 регулирует в основном процессы воспаления и обмена холестерина [35].

Следует отметить, что клинические исследования также указывают на возможность улучшения показателей липидного обмена (липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, общего холестерина) под действием Гл из овса (OatWell®22, 3 г/сутки) у пациентов с гиперхолестеринемией [194].

В то же время при использовании дрожжевого Гл спортсменами обнаружено улучшение работы иммунной системы в части восстановления после физических нагрузок [65], тогда как использование овсяного Гл на протяжении 18 дней никак не повлияло на активность иммунной системы во время тренировочного и восстановительного циклов, а также на частоту инфекций верхних дыхательных путей у тренирующихся велосипедистов [151].

Несмотря на сходство физиологических эффектов Гл с действием других растворимых пищевых волокон, их распространенность, доступность и технологические характеристики делают Гл привлекательным объектом для инкорпорирования в пищевые продукты. К сожалению, реализация такого подхода сталкивается с существенными барьерами, главными из которых являются сенсорная приемлемость получаемой композиции и изменение (снижение) оздоровительной функциональности, в том числе – при хранении. В этой связи, по нашему мнению, наиболее привлекательной товарной формой носителей Гл являются БАД, протокол применения которых сходен с использованием лекарственных средств. При этом, как известно, значительная часть ПСП также предлагается потребителям в форме БАД.

Однако российские производители СПП и ПСП в настоящее время не уделяют достаточного внимания Гл как ингредиентам этой продукции, хотя в целом иммуномодулирующее действие Гл рассматривается как основной эффект [193]. Если же определенные усилия в данном направлении будут предприняты, то для уточнения ожидаемого действия таких препаратов на организм человека, оптимизации сырьевых источников для получения Гл, дозировок и длительности применения СПП и ФИ в настоящее время является их тестирование методом ТА на описанной клеточной модели, учитывая важнейшую биологическую роль макрофагов. Тем не менее, следует согласиться с точкой зрения [147], что исследования в данном направлении, включая оценку эффективности разных биологически активных веществ, должны не ограничиваться экспериментами *in vitro*, а подтверждать достоверность получаемых результатов в опытах *in vivo* [35].

### **3.3 Алгоритм отбора функциональных ингредиентов для включения в состав специализированных пищевых продуктов**

На основании результатов, полученных при проведении описанных экспериментов, нами предложен следующий алгоритм научно обоснованного отбора ФИ для включения в состав СПП.

1. На основе информационного анализа (в том числе – с применением цифровых технологий, в том числе - ИИ) - выбор ФИ из совокупности биологически активных веществ в соответствии с желаемым эффектом при попадании в организм человека.

2. Оценка безопасности выбранного ФИ при потреблении с помощью традиционных методов или усовершенствованных инструментов (например, метагеномного секвенирования).

3. Обоснование выбора целевого гена на основе баз данных по связи (ассоциации) метаболизма ФИ с конкретным геном (генами) человека или обнаружение важнейших генов-кандидатов с помощью транскриптомного анализа.

4. Экспериментальное исследование влияния ФИ на экспрессию ассоциированного с ним гена (генов). Получение собственных данных о величине эффекта, зависимости доза-эффект и длительности действия ФИ для достижения эффекта, а также последствия.

5. Уточнение возможного полиморфизма генов, ассоциированных действием с ФИ на биологические системы. Оценка степени вариабельности экспрессии генов-мишеней для ФИ на индивидуальном уровне.

6. Разработка рекомендаций для потребления ФИ как по отдельности, так и в составе СПП индивидуумами, в том числе в зависимости от их генотипа при наличии высокой вариабельности обнаруженных эффектов.

Представляет определенный интерес сравнение этого алгоритма с 15 этапами разработки функциональных пищевых продуктов (ФПП) перед выводом их на потребительский рынок в США [62]:

1. Определить цель применения ФПП
2. Обнаружить необходимый для достижения цели биологически активный (функциональный) ингредиент
3. Установить оптимальную дозу ФИ при его применении
4. Изучить метаболизм (сигнальные пути) и молекулярный механизмы действия ФИ.
5. Обнаружить биомаркеры, характеризующие механизм действия ФИ и его участие в сигнальных путях.
6. Создать пищевую матрицу (носитель) ФИ
7. Провести доклиническое исследование дозировки, эффективности и безопасности ФИ/СПП
8. Провести клиническое исследование дозировки, эффективности и безопасности ФИ/СПП
9. Разработать этикетку СПП, включающую информацию по его потреблению, условиям и длительности хранения.
10. Провести информационную кампанию для ознакомления потребителей с новым СПП
11. Организовать пилотные и эпидемиологические проекты для повышения лояльности потребителей к новому СПП
12. Ознакомить органы государственного регулирования и контроля за потреблением СПП с информацией о новом продукте
13. Вывести новый СПП на потребительский рынок
14. Провести послепродажное исследование нового СПП.
15. На основе данных послепродажного исследования внести коррективы в комплекс маркетинга нового продукта.

Представленный алгоритм отбора функциональных ингредиентов для включения в состав специализированных пищевых продуктов был представлен в качестве рекомендации для производителей спортивного питания (ООО «Академия-Т») и оздоровительной продукции на основе растительных масел (ООО «Декост»). Акт о внедрении результатов диссертационной работы, полученный представлен в приложении А.

Для ООО «Декост» было разработано два варианта внесения витамина D<sub>3</sub> в льняное масло:

1) Добавление в льняное масло масляного раствора витамина D<sub>3</sub> на основе подсолнечного масла (производитель ЗАО «Мосагроген») с активностью 50 000 МЕ/мл.;

2) Обогащение льняного масла премиксом витамина D<sub>3</sub> (фирма DSM), вносимого в количестве 0,01 г. на 1 кг. продукта. Используемый премикс: сухой витамин D<sub>3</sub>, тип 100 CWS, микрокапсулы, концентрация: 100 000 МЕ Витамина D<sub>3</sub>/г.

### **3.4 Проблема стабилизации функциональных ингредиентов в составе пищевых продуктов при хранении и пути ее решения на примере витамина D<sub>3</sub>**

Необходимость потребления витамина D<sub>3</sub> человеком в достаточных количествах очевидна [44], в том числе с учетом современной эпидемиологической ситуации, вызванной Ковид-19 [141]. Источником D<sub>3</sub>, помимо фармпрепаратов и продукции природного происхождения, являются обогащенные этим витамином пищевые продукты (далее, ПП), включая безалкогольные напитки [196]. Однако стабильность D<sub>3</sub>, введенного в состав ПП, является недостаточно высокой благодаря воздействию разрушающих его факторов внешней и внутренней среды [135].

В этой связи большой интерес представляет потенциал нанотехнологий, позволяющий проводить инкапсулирование биологически активных веществ для их защиты от света, кислорода, повышенной температуры с помощью безопасных пищевых ингредиентов [138]. Такой подход обеспечивает стабильность биоактивного материала, а сам метод имеет преимущества по сравнению с прямым добавлением, эмульгированием и микроинкапсулированием [115]. Тем не менее, выходу нанотехнологии обогащения на промышленный уровень препятствует слабое понимание механизмов защиты содержимого капсул в зависимости от способов их приготовления.

К настоящему времени в качестве «носителей» пищевых обогатителей ПП и напитков использовались с разной степенью результативности крахмалы, липиды, камеди, хитозаны, желатин, мальтодекстрин и ряд белков [167]. По нашему мнению, перспективным материалом оболочки нанокapsулы является такой относительно дешевый продукт, как концентрат сывороточного белка. В этой связи была проведена серия экспериментов по изучению стабильности  $D_3$ , включенного в нанокapsулы КСБ, при варьировании режимов подготовки соответствующих гидрофильных жидких систем перед последующим хранением [15].

Как известно, существенными преимуществами нанотехнологий по сравнению с другими способами инкапсулирования является меньший размер образующихся частиц при большей площади их поверхности, однако поведение  $D_3$  в соответствующих гидрофильных системах изучено недостаточно [155]. Предполагается, что потери  $D_3$  при хранении в таких системах обусловлены, главным образом, процессами окисления и изомеризации [138].

В рамках данной работы мы сравнивали защитное действие наночастиц КСБ по отношению к  $D_3$  с деградацией витамина в трех разновидностях контроля (вода-спирт, присутствие в системе НБ и денатурированного белка (далее, ДБ)).

Как показано на рисунке 11,  $D_3$  в водно-этаноловой смеси в отсутствие КСБ быстро разлагается и снижается до 4% от исходного значения (100%) через 10 дней хранения при комнатной температуре. Небольшие защитные эффекты обнаружены для НБ и ДБ (остаточное количество витамина составило 8 и 7% соответственно). Таким образом, пассивное присутствие в гидрофильной системе белков не способствует снижению скорости разрушения липофильного  $D_3$ .

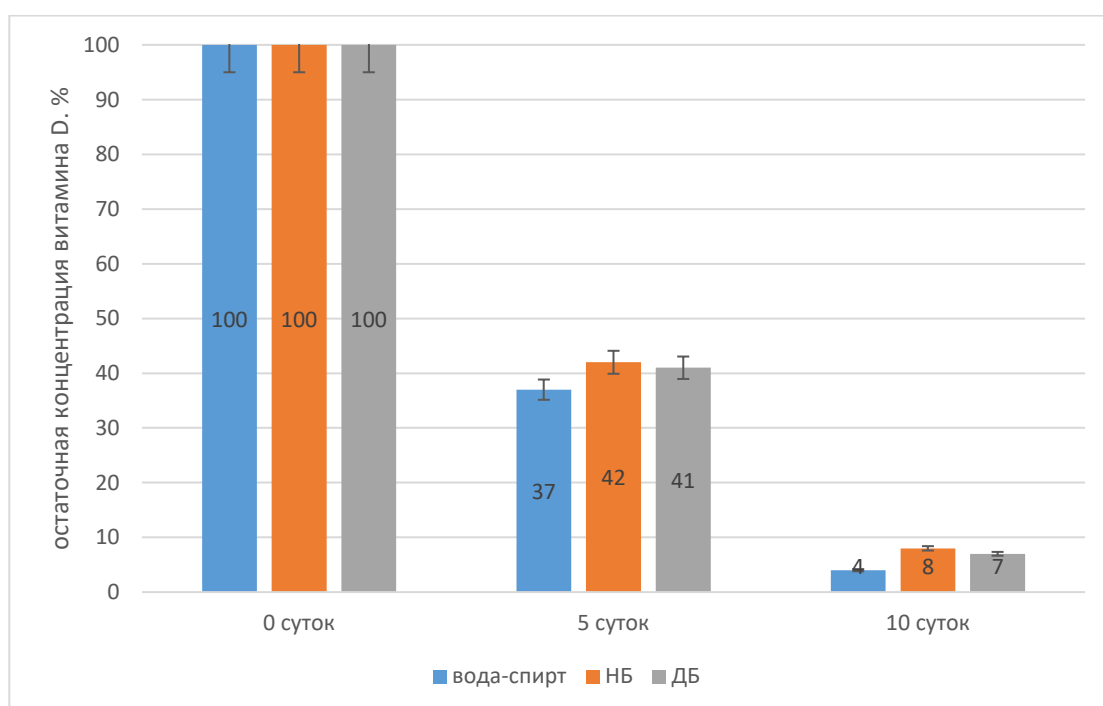


Рисунок 11 - Динамика деградации  $D_3$  при его хранении в водно-спиртовом растворе, в том числе в присутствии нативного и денатурированного белка  
Источник – составлено автором.

В другой серии экспериментов  $D_3$  при хранении находился в составе наночастиц КСБ, приготовленных с использованием разных концентраций  $Ca^{++}$  с обозначением растворов А, В и С соответственно (подробнее – в разделе «Методы»). Результаты измерения остаточной концентрации  $D_3$  показали, что все полученные наночастицы (НЧА, НЧВ, НЧС) обеспечили существенную защиту витамина от кислорода (рисунок 12), включая НЧА, не содержащие  $Ca^{++}$ . Такие эффекты были вполне ожидаемы, поскольку



известно, что белок бета-лактоглобулин (входящий в состав КСБ) может инкапсулировать  $D_3$  путем гидрофобного взаимодействия, что приводит к ингибированию окислительной деградации  $D_3$  [95]. Предполагается, что бета-лактоглобулин способен защищать витамин  $D_3$  от внешних воздействий, таких, как ультрафиолетовый свет или кислород [95]. Аналогичный эффект характерен для комплекса бета-лактоглобулин-пектин, но по отношению к витамину  $D_2$  [164].

Самое высокое значение обеспечения стабильности  $D_3$  показали наночастицы НЧС, предположительно, за счет большего содержания кальция в составе оболочки ( $Ca^{++} - 5$  мМ). В этом случае значение сохранности  $D_3$  составило 34%, в двух других частицах (НЧА, НЧВ) значение сохраняемости было 19% и 21% соответственно.

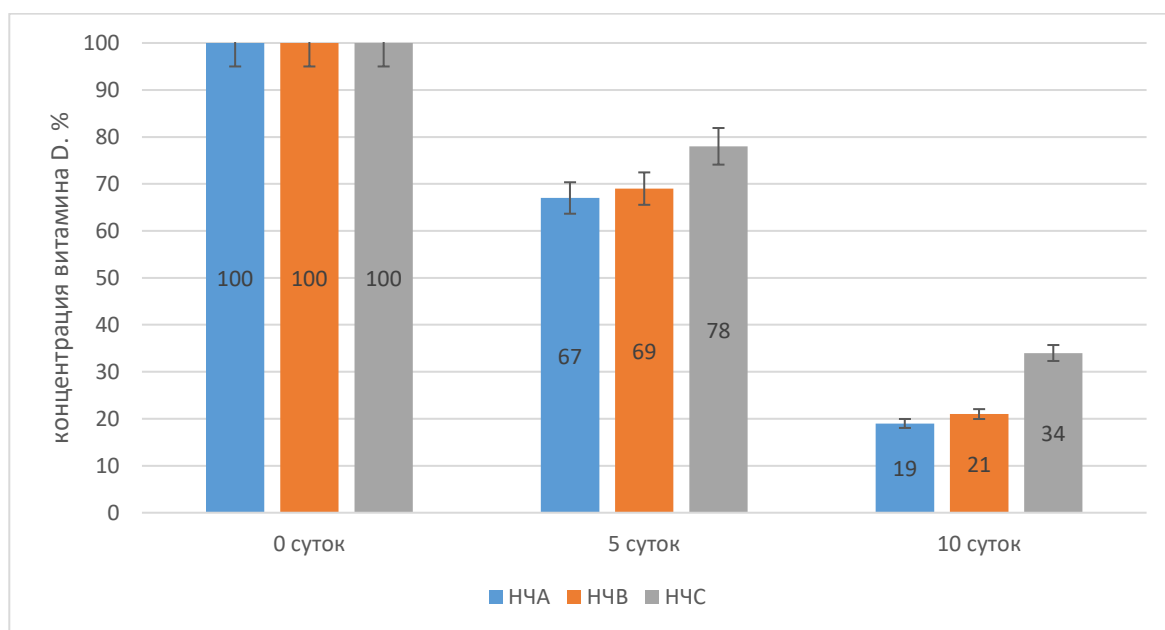


Рисунок 11 - Изменение концентрации витамина  $D_3$  при хранении наночастиц, содержащих разное количество  $Ca^{++}$

Источник – составлено автором.

Предполагается, что присутствие ионов кальция в составе оболочки может способствовать созданию ионных связей между белковыми

молекулами и образовывать компактную структуру с низкой пористостью, замедляющей диффузию кислорода в частицы и скорость деградации  $D_3$  [95].

Показано, что наночастицы комплекса карбоксиметилированный хитозан-соевый белок способны инкапсулировать большее количество  $D_3$ , чем наночастицы, состоящие из одного ингредиента [184]. Также в течение времени в наночастицах могут происходить и другие виды молекулярного воздействия. Например, реакции соединения кальция с отрицательными группами белка или реакции обмена тиол/дисульфид, что приводит к превращению фибриллярных белков в глобулярные [183]. Таким образом, если  $D_3$  вводится в систему до добавления кальция, он может быть инкапсулирован в фибриновые полимеры, образующиеся на стадии агрегации белка. Однако  $D_3$  не способен попасть в наночастицы и будет атакован кислородом, если его добавлять к растворам после завершения образования микрокапсул.

Этот феномен может являться результатом снижения концентрации как  $D_3$ , так и кислорода. Действительно, при инкапсуляции витамина  $D_2$  в казеин-бета-лактоглобулин было отмечено, что скорость уменьшения содержания витамина  $D_2$  была ниже, чем при его нахождении в водно-этаноловой смеси [164]. Причиной этого, как считают авторы, может быть уменьшение количества кислорода и самого витамина  $D_2$  в процессе хранения, снижение скорости диффузии кислорода в наночастицы, ограничение подвижности витамина  $D_2$ , а также защита от ультрафиолетового света и других окисляющих агентов [15].

Определенный интерес для совершенствования технологии изготовления микрокапсул представляют данные по влиянию более длительного выдерживания (20 часов) КСБ с  $D_3$  в кислой среде (рН 5,5) до УЗ-обработки, что, предположительно, может влиять как на агрегацию белков, так и на их взаимодействие с  $D_3$ . Как следует из рисунка 12, такая инкубация

является дополнительным фактором повышенной устойчивости инкапсулированного  $D_3$  при хранении.

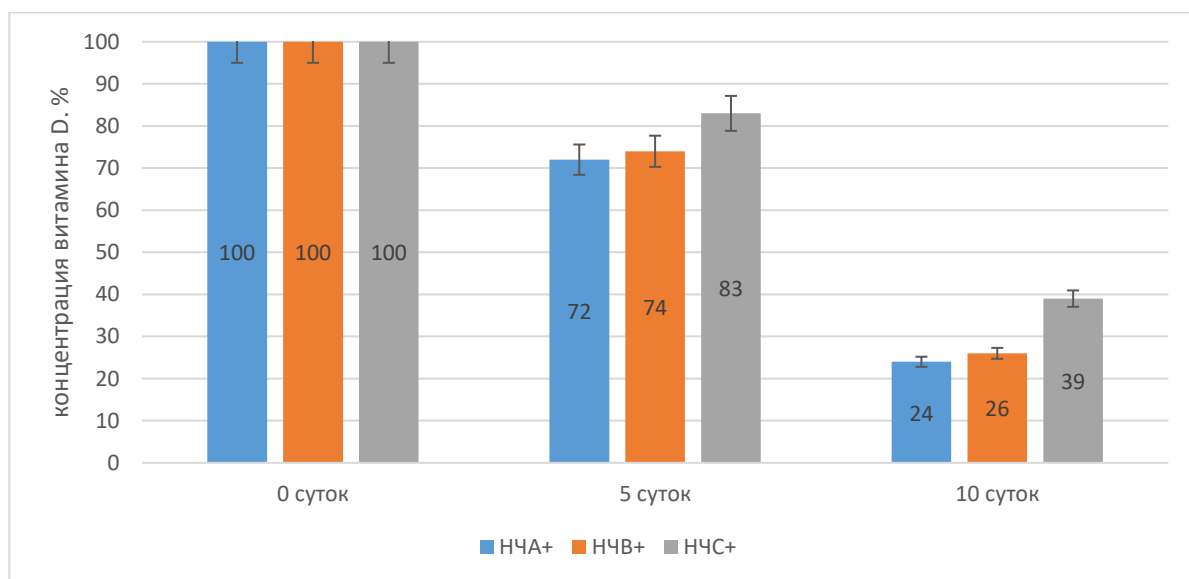


Рисунок 12 - Влияние дополнительной инкубации КСБ с  $D_3$  в кислой среде (рН 5,5) на изменение концентрации витамина  $D_3$  при хранении наночастиц

Источник – составлено автором.

Для определения кинетических закономерностей снижения концентрации  $D_3$  в нанокапсулах при хранении нами был использован метод линейной регрессии и построены соответствующие уравнения (рисунок 13). Коэффициент корреляции составил более 0,87 для всех наночастиц (НЧА, НЧВ, НЧС), что соответствует кинетике реакции второго порядка. Полученные уравнения позволяют рассчитывать прогнозные значения остаточных количеств неразрушенного  $D_3$  при любых сроках хранения [37].

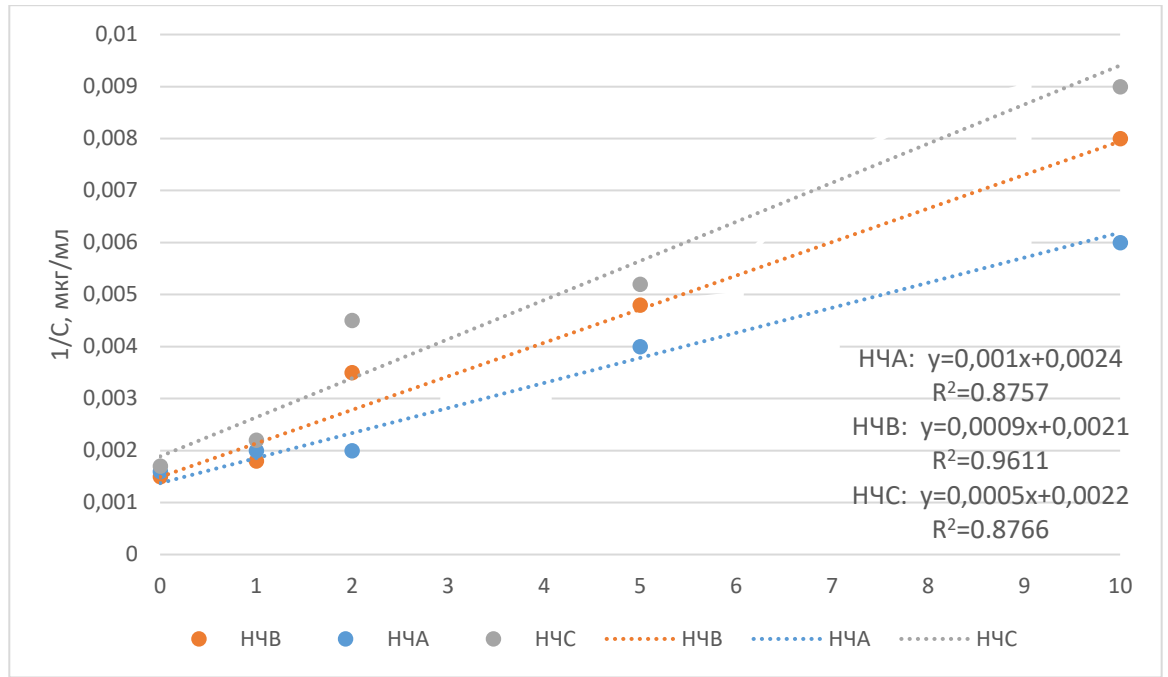


Рисунок 13 - Кинетические закономерности снижения концентрации  $D_3$  в наночастицах при хранении (линейная регрессия)

Источник – составлено автором.

Следует указать и на то, что успешные попытки использовать изолят сывороточного белка в качестве защитной оболочки и носителя  $D_3$  были известны и ранее [115], тогда как применение с этой же целью гораздо более дешевого и доступного КСБ подтверждено нами впервые. В то же время следует отметить, что, несмотря на многообещающие результаты по разработке новых инкапсулированных носителей  $D_3$  [135], их промышленное применение находится до сих пор в зачаточном состоянии, а условия инкапсулирования требуют дальнейших усилий по оптимизации.

Изученные нами нанокapsулы обладают гидрофильной внешней оболочкой, что делает их пригодными для введения в водную среду многих напитков. Тем не менее, деградация  $D_3$  даже в самых стабильных при хранении вариантах исследованных нанокapsул идет достаточно быстро. В этой связи представляются весьма интересными данные о повышенной сохраняемости  $D_3$  в нанокapsулах, оболочка которых представляет собой комбинацию белок-полисахарид [204].

Таким образом, экспериментально продемонстрировано, что в условиях жидкой модельной системы наноинкапсуливание  $D_3$  в КСБ позволяет существенно снизить скорость деградации данного витамина при хранении в условиях комнатной температуры. Это указывает на потенциальную возможность более эффективного обогащения как прозрачных, так и непрозрачных напитков (включая, например, фруктовые соки и т. п.) не только липофильными витаминами, но и гидрофобными биологически активными веществами. В то же время предстоит продолжение исследований в данном направлении для уточнения как технологических параметров метода (концентрация  $D_3$ , УЗ-воздействие, изменение рН среды, возможность термической обработки и т. д.), так и сенсорной приемлемости полученной обогащенной продукции.

## **Глава 4 Разработка методов и способов продвижения специализированных пищевых продуктов на российский потребительский рынок**

### **4.1 Оценка пищевой неофобии по отношению к продукту-новинке, обогащенного бета-глюканами**

Соблюдение принципов рационального питания, увеличение потребления диетических профилактических продуктов лежит в основе оздоровления нации, борьбы с алиментарно-зависимыми заболеваниями. Современный рынок СПП характеризуется появлением новых технологий разработки и производства таких продуктов. Однако, по некоторым зарубежным данным [192], до 90% СПП не имеют рыночного успеха. Потребители зачастую испытывают недоверие и неприятие новых пищевых продуктов. Данное явление известно, как «неофобия». Зарубежные исследования [192] выделили три основные причины пищевой неофобии:

- 1) низкая сенсорная привлекательность нового продукта;
- 2) страх перед негативными последствиями употребления продукта;
- 3) неприятие продукта по причине его происхождения.

В проведенном нами эксперименте решались следующие задачи:

- 1) определение уровня приемлемости студентами пшеничных лепешек, модифицированных путем замены части пшеничной муки на порошок из грибов вешенки, богатый  $\beta$ -глюканами;
- 2) изучение влияния неофобии и пищевого поведения студентов на гедонистическую оценку нового продукта.

В качестве метода исследования использовался опрос по международному методу оценки неофобии FTNS [197]. В общей сложности 37 студентов, обучающихся в РЭУ им. Г. В. Плеханова, были задействованы

для участия в эксперименте. Возрастной диапазон составлял 20–23 года с эквивалентным представлением мужского и женского пола. Образец (Р) с добавлением  $\beta$ -глюканов (грибного порошка) имел следующий ингредиентный состав: мука пшеничная хлебопекарная высшего сорта, порошок грибной, вода питьевая, сахар-песок, масло подсолнечное, дрожжи хлебопекарные прессованные, соль поваренная пищевая. Контрольный образец (С) был приготовлен путем замены порошка грибного на муку пшеничную высшего сорта.

Для оценки пищевой неофобии использовалась шкала FTNS (таблица 6), представляющая собой анкету из 11 пунктов, в каждом из которых предлагается семь вариантов ответов от «полностью не согласен» до «полностью согласен».

Таблица 6 - Перечень утверждений (вопросов) анкеты для оценки пищевой неофобии

Утверждения (вопросы) анкеты для оценки пищевой неофобии
Наличие в продаже большого количества вкусных продуктов делает ненужным развивать технологии для получения новых продуктов – не так ли?
Представление о преимуществах новых пищевых технологий часто навязываются потребителям?
Новые пищевые технологии «уводят» нас от натуральности продуктов.
Новые продукты не являются более здоровым питанием, чем традиционные.
Я не уверен в надежности новых пищевых технологий.
Общество не должно рассчитывать на новые технологии как на способ решения пищевых проблем.
Новые пищевые технологии приводят к нарастанию экологических проблем.
Было бы рискованно переходить к применению новых пищевых технологий слишком быстро.
Новые пищевые технологии, возможно, способствуют отсроченным негативным эффектам для здоровья.
Новые пищевые продукты, полученные с помощью новых пищевых технологий, могут обеспечить сбалансированную диету.
Новые пищевые технологии повышают способность человека контролировать сознательный выбор потребляемых пищевых продуктов.

Источник – составлено автором.

Оценка FTNS рассчитывалась как сумма ответов участников на каждое утверждение. Более высокие баллы указывали на более высокий уровень пищевой неофобии. Также в ходе эксперимента участникам предложили выразить сенсорную приемлемость образцов, используя десятибалльную шкалу с крайними значениями «очень не нравится» (оценка 0) и «очень нравится» (оценка 10). Образцы были представлены для сенсорной оценки как «слепая проба», так и с маркировкой, объясняющей их товароведные особенности. Оценка FTNS была рассчитана как сумма баллов, присвоенных 11 утверждениям, диапазон оценки FTNS варьировался от 11 до 77 баллов.

Как показали результаты, среднее значение шкалы пищевой неофобии составило 48,5 баллов. Взаимосвязи между уровнем неофобии и гендерной принадлежностью не было обнаружено. Респонденты в зависимости от уровня пищевой неофобии образовали 3 группы:

1. Группа с низким уровнем пищевой неофобии (23,8%) представлена студентами-новаторами, предрасположенными к потреблению новых продуктов, в том числе оздоровительных, и имела показатель FTNS в пределах  $\leq 44$  баллов.

2. Средняя группа (нейтральные) составляла 40% от общего количества и включала субъектов, набравших баллов FTNS в диапазоне от 44 до 54.

3. Группа с высоким уровнем пищевой неофобии составила 36,2% от общего количества, их балл FTNS имел значение  $\geq 54$ .

Влияние пищевой неофобии на гедонистическую оценку маркированных образцов обнаружило следующие закономерности (рисунок 14).



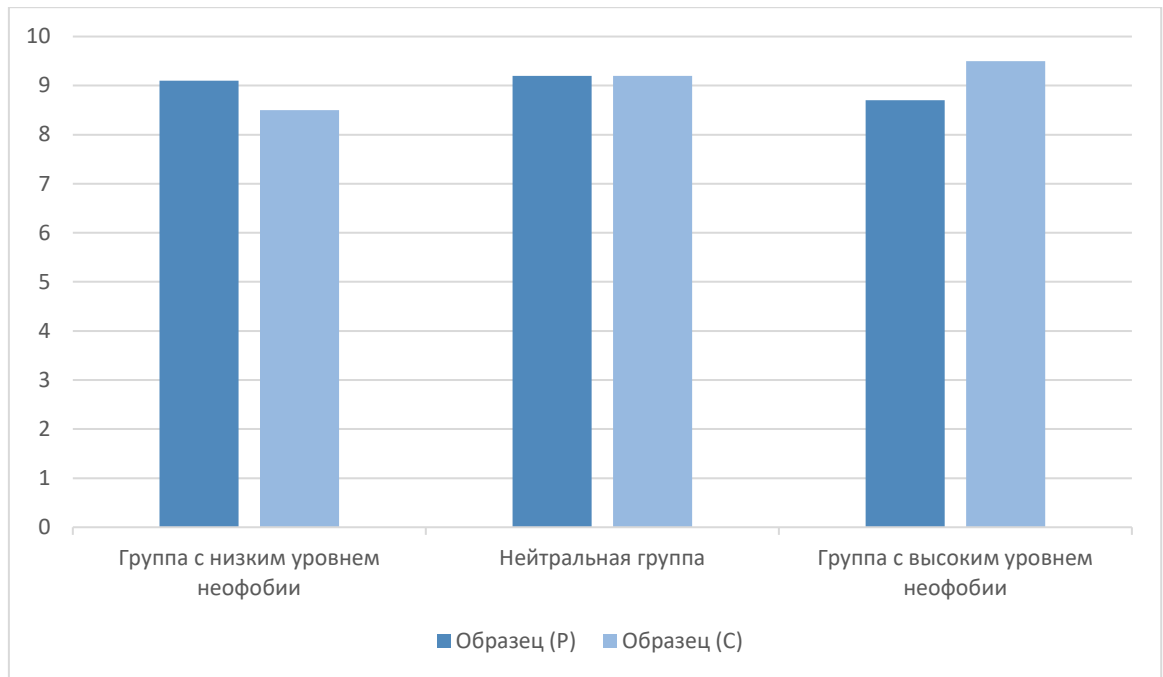


Рисунок 14 - Средние баллы гедонистической оценки обогащенного продукта (P) по сравнению с контрольным (C)

Источник – составлено автором.

При маркировке образцов студенты-новаторы более высоко оценили образцы, обогащенные глюкозами, по сравнению с контролем. Аналогичная тенденция была выявлена у нейтральных испытуемых – молодые люди ставили незначительно более высокую оценку вкусовым качествам образца, обладающего потенциальной пользой для здоровья. Респонденты с выраженной неофобией ниже оценивали сенсорные свойства обогащенного продукта, чем контрольного, традиционного по составу.

В то же время при оценке немаркированной продукции («слепые пробы») участники трех разных групп оценивали сенсорную приемлемость обогащенной и контрольной продукции практически одинаково.

Таким образом, неофобия отрицательно влияет на желание приобрести продукт в том случае, если потребитель-неофоб осведомлен об особенностях состава (присутствия в нем ФИ) нового для него продукта.

Настоящее исследование показало, что сбыт новых оздоровительных продуктов является сложной задачей, поскольку определенный, достаточно

обширный сегмент потребителей не готов жертвовать пищевым поведением ради возможной пользы для здоровья. Видимо, такие потребители считают, что изменение традиционной рецептуры продукта приводит к его низкой вкусовой привлекательности.

С учетом довольно высокого процента неофобов (36,2%), а также нейтрально воспринимающих оздоровительную пищу (40%), перед производителями СПП стоит довольно сложная задача расширения целевого сегмента покупателей и потребителей даже продуктов с доказанной эффективностью. Вероятнее всего, по отношению к молодой, но достаточно взрослой части населения воспитательно-образовательные и информационно-рекламные усилия вряд ли обеспечат желаемый уровень сбыта оздоровительной продукции. В этой связи нами решалась задача обнаружения других целевых сегментов потенциальных потребителей СПП, которые рассмотрены ниже.

#### **4.2 Генодиагностика как фактор продвижения на рынок специализированных пищевых продуктов**

Установлено, что отечественный рынок генетических тестов будет расти в среднем на 15% в год и достигнет 5 млрд рублей к 2025 году (данные компании «Смарт Консалт»). В России работают не менее 10 компаний, которые проводят генетическое тестирование по различным направлениям. Приверженцами генодиагностики являются, в основном, люди со средним достатком, которые намерены использовать ее результаты для управления своим здоровьем. Генетические тесты позволяют им получить информацию, в частности, о предрасположенности к заболеваниям, в том числе – алиментарно-зависимым.

Как следствие этих тенденций, появились предпосылки для эмпирических исследований, позволяющие установить влияние геномной

информации о рисках для здоровья на отношение к оздоровительной пищевой продукции. В частности, интересен ответ на вопрос, как информация о геномном риске мотивирует изменение поведения потребителей в сторону снижения индивидуального риска заболевания, в том числе за счет использования СПП.

В рамках диссертации был проведен выборочный опрос лиц, получивших услуги медико-генетического центра Genotek. Основные показатели включали: осведомленность о принципах генетического тестирования; восприятие персональной геномики, измеряемое по 5-балльной шкале Лайкерта - от категорического несогласия до категорического согласия; дихотомические ответы (да/нет), оценивающие понимание участниками важности проводимого исследования. Респондентов также спрашивали, собираются ли они поделиться результатами исследования с врачами и почему ДА, или почему НЕТ. В анкете был представлен вопрос об осведомленности респондентов о влиянии СПП на снижение риска развития НИХЗ.

Ответы, сгенерированные респондентами, были подвергнуты качественному анализу. В конце опроса респонденты ответили и на демографические вопросы (возраст, пол, образование, этническая принадлежность, занятость, самооценка здоровья). Анализ данных опроса был выполнен в форме описательной статистики. Все анализы проводились с использованием программы Stata 10.1.

Полученные результаты. Осведомленность о сущности персональной геномике оказалась высокой (78%). Подавляющее большинство респондентов не разделяют детерминистские взгляды на генетику, указывая, что болезни являются многофакторными и что геномная информация не может достоверно прогнозировать, заболеют ли они тем или иным заболеванием. В соответствии с заявленными мотивами, большинство респондентов считали, что изменение пищевого поведения и

персонализированные планы профилактики/лечения на основе исследования принесут пользу для их здоровья. Эти данные представлены в таблице 7.

Таблица 7. Полученные результаты опроса по вопросам генотестирования

Результаты опроса	%
<b>Преимущества генотестирования:</b>	
Помощь исследователям в изучении генов и болезней	94,3
Результаты помогут изменить свое пищевое поведение	87,5
Обратиться за медицинской помощью с целью снижения риска заболеваний	81,4
Результаты исследования подскажут мне, каких лекарств следует избегать	64,9
Узнать о риске заболеваний детей	46,6
Результаты подскажут мне, какие лекарства следует принимать	25,1
Я могу пройти генную терапию, чтобы снизить риск заболевания	12,9
Нет никаких преимуществ	3,2
<b>Риски генотестирования:</b>	
Рисков нет	31,7
Результаты могут заставить меня волноваться	30,4
Я узнаю о рисках, о которых не хочу знать	28,6
Я не смогу получить страховку, если результаты станут известны	18,9
Я узнаю о рисках, с которыми ничего не могу поделать	14,9
Я могу потерять работы, если результаты станут известны	5,4

Источник – составлено автором.

Почти все респонденты (91,7%) заявили, что, скорее всего, поделятся своими результатами с врачами; однако только 57,7% заявили, что, скорее всего, скорректируют режим питания, включая потребление СПП. 79,0% хотели бы, чтобы врач рекомендовал им лекарство или нелекарственный оздоровительный препарат (например, БАД) на основе их генодиагностики. Основным мотивом потребителей генетического тестирования было использование информации в оздоровительных целях. Респонденты желали бы привлечь своих врачей не для помощи в интерпретации ДНК-анализов, а для получения конкретного медицинского совета. Большинство

респондентов демонстрировали понимание того, что здоровье формируется как поведением, включая пищевое, так и наследственностью. Важные вопросы будущих исследований, как представляется, должны включать оценку того, как люди, получающие информацию о геномном риске, будут реагировать на изменение своего геномного риска с течением времени.

В целом, полученные результаты указывают на наличие целевого потребительского сегмента, стремящегося получить персонализированную информацию о генетических рисках, чтобы повлиять на свое здоровье за счет оптимизации структуры питания, в том числе – за счет включения в него СПП.

#### **4.3 Сегмент пользователей мобильными приложениями для корректировки диет и оценки пищевых продуктов**

В последнее время вследствие распространения смартфонов и развития технологий мобильного Интернета начал быстро расти рынок мобильных приложений, в том числе предназначенных для оптимизации питания. К 2023 г. количество установленных таких мобильных приложений в Российской Федерации выросло до 400 тыс. Этому процессу способствуют технологии, направленные на повышение медицинской грамотности и поддержание вовлеченности пользователей путем контроля калорийности рациона и энергозатрат; напоминания о режиме приемов пищи, воды, режиме двигательной активности. С учетом вышесказанного, актуальным становится рассмотрение пользователей мобильных приложений как перспективного сегмента потребителей СПП.

Распространение мобильных телефонов создало возможность для оценки и улучшения потребления питательных веществ, поскольку их можно использовать для оцифровки рациона питания. Приложения, собирающие данные о рационе питания, используют один и тот же метод оценки питания

и технологии ввода данных. Новые технологии, такие, как распознавание изображений, обработка естественного языка и ИИ, внедряются медленнее. Пока нет и механизма принятия решений, способного предоставлять персонализированные рекомендации по питанию.

Тем не менее, ожидается дальнейшее увеличение использование приложений, включая ИИ, в питании и диетологии. Записи о потреблении пищи, которые оцениваются путем фотографирования продуктов потребляемых продуктов, являются ориентиром при оценке состояния питания. В то же время существует явный спрос на более надежные и полностью автоматизированные методы. Появился смартфон с приложением для оценки диеты, которое распознает и идентифицирует пищу с использованием ИИ и позволяет редактировать сведения о еде в режиме реального времени. Проведено исследование для оценки многокомпонентного метода регистрации потребления питательных веществ, который использует наблюдение, фотографию и инновационную компьютерную программу. Испытания данного приложения демонстрируют, что это надежная и точная процедура контроля потребления энергии пациентом даже в условиях больничного стационара [73].

В России создан и затем модернизирован Интернет-сервис «Личные кабинеты для мониторинга нутритивного статуса человека» на платформе 1С [25], позволяющий на основе компьютерного анализа выявить недостатки диеты и вытекающие из нее риски заболеваний и произвести корректировку структуры пищевого потребления. Сопоставляются возможности ликвидировать обнаруженные питательные дефициты с помощью как витаминно-минеральных комплексов, БАД, СПП и традиционных пищевых продуктов.

Таким образом, расширение целевого сегмента потребителей СПП возможно только в том случае, когда помощью приложения пользователю предлагается коррекция диеты за счет введения в нее оздоровительных

продуктов. В этой связи работа над диссертацией включала создание и регистрацию как РИД компьютерной программы «Менеджер персональных рационов» (рег. № 2021619537, 10.06.2021). Это программное обеспечение предназначено для автоматизированного подбора дневного рациона под нутриентную индивидуальную норму клиента, учитывающую пол, возраст, антропометрические данные, цели оздоровления, образ жизни и состояние здоровья. Рационы генерируются из базы данных шаблонов дневных рационов, заранее сбалансированных по БЖУ, витаминам, микро- и макроэлементам и включающих эффективные СПП, а затем масштабируется по калорийности с учетом индивидуальной потребности и реальных суточных энерготрат клиента. Функции программы: анализ персональных данных пользователя, параметров антропометрии, состава тела и целей, подбор оптимального варианта рациона из базы данных согласно внесенным параметрам.

#### **4.4 Анализ факторов, влияющих на рыночный успех и стратегию сбыта специализированных пищевых продуктов**

Очевидно, что исследование отношения потребителей и других факторов, влияющих на покупательское намерение в отношении СПП, может способствовать разработке маркетинговых стратегий по их сбыту. Ниже представлен анализ ряда публикаций о том, что именно влияет на желание потребителей приобретать СПП.

Хотя забота о здоровье – один из таких факторов, это не единственный фактор. Например, рассчитывать на готовность потребителей жертвовать вкусом ради здоровья рискованно [120, 128]. Наоборот, вкус продукта был отмечен как особо важный фактор при определении покупательского намерения потребителя [129, 157]. Были проведены другие исследования о том, как комбинация продукта-носителя и его ингредиентов может повлиять

на принятие СПП [179, 189].

В частности, в 2011 г. Крутулите и др. рассмотрели «восприятие комбинации пищевой носитель/ингредиент» [119]. Они считают, что намерение потребителя купить СПП зависит от соответствия биоактивного соединения (ингредиента) его носителю (матрице). На это соответствие влияет ожидаемый вкус ингредиента, знакомство потребителя с ним и носителем, представление о «натуральности» ингредиента [76, 189]. Продукты-носители в опросе включали йогурт, мюсли, батончики, рыбные полуфабрикаты, салат из тунца, ржаной хлеб и паштет из печени. Ингредиентами являлись жирные кислоты омега-3, витамины, минералы, растительные стеролы и клетчатка (всего 42 комбинации). Судя по ответам опрошенных, комбинации носитель/ингредиент действительно влияют на намерение покупки. Наиболее привлекательными носителями оказались мюсли, йогурт и ржаной хлеб, а самыми привлекательными ингредиентами – растительные стеролы, витамины и минералы. Ингредиенты без вкусовых оттенков, такие, как витамины и минералы, лучше сочетались с носителями, чем ингредиенты, которые оказывают влияние на вкус СПП, например, рыбий жир и кислоты омега-3.

По результатам таких и аналогичных экспериментов возможна разработка маркетинговых стратегий, которые могут быть использованы для повышения шансов на рыночный успех продукта. Ниже представлено их краткое изложение.

1. Использование гармоничных комбинаций носителей и ингредиентов, с которыми знакомы потребители [119].

2. Отказ от применения в качестве носителей незнакомых продуктов и продуктов с особым вкусом (шоколад), потому что такой вкус снижает восприятие важности СПП для здоровья [182].

3. Сенсорная приемлемость – самый весомый параметр для потенциального потребителя СПП [182].



4. Желателен синергизм действия носителя и ингредиента [182].
  5. Для массового рынка предпочтительны СПП с общей, а не специфической полезностью для здоровья [144].
  6. Для улучшения восприятия потребителями СПП важны эффективная реклама в СМИ, увеличение доступности продуктов для пробной оценки и советы «лидеров мнения» [144].
  7. Важны рекомендации диетологов и других медицинских работников, связанные с потреблением СПП [99].
  8. Следует ориентироваться на целевые группы потребителей, выявленные методами маркетинга [61].
  9. Следует ориентироваться на целевые группы потребителей, выявленные методами маркетинга [131].
  10. Товарная форма СПП (порошок, напиток, батончик и др.) должна быть персонализирована в соответствии с целевым сегментом [131].
  11. Следует тщательно выбирать время и место для рекламы СПП [131].
- На основе проведенных исследований возможна разработка конкретных стратегий по сбыту СПП, что позволит избежать затрат на разработку и производство большого количества полезных для здоровья СПП, которые, однако, ежегодно терпят неудачу на потребительском рынке из-за низкого спроса.

#### **4.5 Искусственный интеллект как инструмент для маркетинга специализированных пищевых продуктов**

Как следует из разделов 4.1–4.4, рыночная успешность СПП как объекта покупки и потребления зависит от большого количества факторов, действующих одновременно, являющихся продукт-специфичными и описанными в литературе с подчас противоречивых позиций. Тем не менее представляется очевидным, что в любом случае их жизненный цикл должен

начинаться с оценки эффективности, то есть полезности для здоровья, подтвержденной с помощью доказательной медицины.

С учетом достижений последних лет в области цифровых технологий, представляется вполне вероятным, что прогнозирование рыночной судьбы эффективных СПП возможно с помощью искусственного интеллекта (далее, ИИ). Это целесообразно рассматривать как важный этап при создании новых и, возможно, модификации известных СПП.

В настоящее время маркетинг продуктов для здоровья готов к широкому применению программ ИИ, нацеленных на лучшее понимание меняющихся потребностей клиентов и ориентацию на запросы целевой аудитории. ИИ в маркетинге опирается на машинное обучение и программирование для улучшения оптимизации бизнес-процессов компании на основе анализа баз данных [182]. ИИ способен анализировать сверхбольшие объемы данных, проверять решения, общаться с клиентами и делать качественные прогнозы для принятия решений. Применение ИИ на основе собранных данных и формирующихся тенденциях, позволяет на основе алгоритмов оперативно, без задержек взаимодействовать с клиентами, отправляя им персонализированные сообщения в оптимальное время [144].

Среди наиболее активно применяемых уже сейчас технологий ИИ в маркетинге стоит отметить чат-боты, способные самостоятельно подобрать ответ, голосовой поиск, и другие средства, которые помогают составить портрет клиента, обеспечить индивидуальный подход, контроль лояльности и удержание клиентов за счет инсайта, взаимодействие с клиентами и маркетинг в режиме реального времени [99].

Чат-боты могут:

- оказывать поддержку клиентам, отвечая на вопросы типа «где мой заказ»;
- предлагать продукты на основе того, что ищут клиенты, или отвечать на вопросы клиентов;

- обрабатывать результаты продаж;
- собирать информацию о потенциальных клиентах.

На основе того массива данных о клиентах, которыми располагает торговля, нейросети помогают построить кривые эластичности спроса на товар для различных групп покупателей. Сейчас любой человек, совершая покупку в онлайн- или офлайн-магазине, оставляет за собой длинный цифровой след. Совокупность этих «следов», обогащаемая дополнительными данными о потребительском поведении в конкретном магазине, позволяет сделать определенную сегментацию покупателей по покупательской способности [13].

Важное значение ИИ приобретает в отношении аналитики продаж СПП, так как позволяет задействовать одновременно все каналы продаж, т. е. речь идет о принципе омниканальности. Так, решения для многоканального взаимодействия с ИИ, применяемые для анализа различных источников данных (включая социально-экономические, демографические, географические, медицинские данные и данные о продажах), могут предсказать, как, когда и каким образом взаимодействовать с поставщиками, пациентами и консультантами. Это позволяет обеспечить персонализированный контент, транслируемый, в том числе, через мобильные предложения.

Кроме того, как показывает, например, практика компании Biogen, омниканальный маркетинг, реализуемый посредством ИИ, может давать рекомендации торговым представителям о дальнейших действиях, каналах и персонализированном контенте для взаимодействия с внешними субъектами экосистемы пищевой отрасли. Так, Biogen создала настраиваемую внутреннюю поисковую систему, которая использует механизм нейролингвистического программирования, которая помогает структурам, реализующим продукцию компании, быстро находить ответы на вопросы потенциальных потребителей о продуктах компании. Показателем

эффективности разработки корпорации является стабильный прирост продаж.

*ИИ и прогнозирование покупательского спроса.* Прогнозирование покупательского спроса позволяет формировать реалистичные планы и стратегии продаж и на базе полученной информации строить оптимальные планы производства продукции. Чтобы составить точный прогноз, система анализирует огромные массивы информации о районах продаж, экономической и демографической ситуации и других показателях.

*ИИ и управление эффективностью маркетинга.* Интеллектуальный анализ данных помогает определять эффективность маркетинговых каналов, оценивать их вклад в рост продаж и на основании этих данных перераспределять маркетинговые бюджеты. Причем стоимость контакта непрерывно снижается, так как система постоянно обучается и с каждым использованием точнее подсказывает, по каким каналам и какие сообщения доносить до каждого конкретного партнера или клиента.

*ИИ и предотвращение оттока клиентов.* «Умная» аналитика позволяет прогнозировать объём оттока клиентов на основе анализа всего массива клиентских данных. ИИ помогает оценить целесообразность удержания или потери каждого отдельного клиента и точно работать с потенциально полезными для компании клиентами. Такие решения помогают построить оптимальную стратегию маркетинга и корректировать ее с вводом новых данных в систему.

Итак, цель ИИ в маркетинге СПП - создать алгоритм, позволяющий предсказать индивидуальную реакцию потребителя (или однородного потребительского кластера) на оздоровительный продукт (рисунок 15).



Рисунок 15 - Искусственный интеллект и стратегия продвижения на потребительский рынок

Источник – составлено автором.

В нашем случае особенностью такого подхода к проблеме является охват большого числа факторов, многие из которых пока находятся вне поля зрения науки о питании. В частности, ИИ как исследовательский инструмент должен дать ответ на вопрос, как гены, психология, микробиом, окружающая среда, образ жизни состояние здоровья влияют на желание человека покупать и потреблять СПП. Разработка таких алгоритмов ИИ в содружестве с программистами и прикладными математиками представляет будущее направление развития диссертационного исследования.

## Заключение

На основании проделанной работы были сделаны следующие выводы:

- проведены анализ и систематизация современных наукоемких технологий, включая молекулярную биологию и генетику, для проектирования состава, оценки товароведных свойств с акцентом на эффективность, создания протоколов применения и продвижения на рынок исследуемых в диссертации товарных групп СПП;
- с помощью нутригеномики изучены *in vivo* эффекты азотсодержащих органических соединений природного происхождения (аминокислот с разветвлёнными боковыми цепями ВСАА, сывороточного протеина, кофеина, креатина), а также бета-глюкана в качестве ФИ для СПП;
- экспериментально *in vivo* обосновано применение (эффект, доза, продолжительность приема) витамина D<sub>3</sub> как ФИ для проектирования СПП с целью использования их в персонализированном питании;
- подтверждена возможность нутригеномной оценки эффективности ФИ и СПП и уточнения протоколов их использования с учетом генетического полиморфизма для персонализации питания;
- проведен транскриптомный анализ действия бета-глюканов из разных сырьевых источников как полисахаридных БАД на клеточную культуру макрофагов для обнаружения дифференциальной экспрессии генов, ассоциированных с различными возможными патологиями, что позволило уточнить молекулярно-генетические механизмы действия изученных объектов.
- на основании изучения действия ФИ (азотсодержащие соединения: ВСАА, сывороточный протеин, кофеин, креатин, а также глюкан и витамин D<sub>3</sub>) с помощью методов нутригеномики был разработан алгоритм научно обоснованного отбора ФИ для включения в состав СПП;

- оценена возможность наноинкапсулирования витамина D<sub>3</sub> в средстве доставки (концентрате сывороточного протеина) как способа повышения его стабильности при хранении в гидрофильной среде. Это указывает на потенциальную возможность более эффективного обогащения как прозрачных, так и непрозрачных напитков;

- разработана и зарегистрирована программа для ЭВМ (Свидетельство Роспатента № 2021619537, 10.06.2021), позволяющая проводить автоматизированный подбор пищевого рациона под индивидуальные потребности клиента, учитывающие его пол, возраст, антропометрические данные, цели оздоровления, образ жизни и состояние здоровья;

- проанализированы предпосылки и предложены способы продвижения СПП на российский потребительский рынок, в том числе - с использованием искусственного интеллекта.

## Список сокращений и условных обозначений

АТФ - аденозинтрифосфорная кислота

БАД – биологически активная добавка к пище

Гл - глюкоза

ДБ – денатурированный белок

ДМСО - диметилсульфоксид

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ЗОЖ – здоровый образ жизни

ИИ – искусственный интеллект

кДНК – комплементарная дезоксирибонуклеиновая кислота

Кр – креатин

КСБ – концентрат сывороточного белка

мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота

НБ – нативный белок

НИХЗ - неинфекционные хронические заболевания

НТИ – национальная технологическая инициатива

ПП – пищевые продукты

ПСП – пищевая продукция для питания спортсменов

ПЦР - полимеразная цепная реакция

РНК - рибонуклеиновая кислота

СПП - специализированные пищевые продукты

ТА – транскриптомный анализ

ФИ - функциональные ингредиенты



## Список литературы

### Нормативные правовые акты

1. ГОСТ Р 52349–2005 «Продукты пищевые функциональные. Термины и определения» // Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200039951> (дата обращения: 19.02.2022). – Текст : электронный.

2. О направлении Порядка проведения исследований эффективности специализированной диетической лечебной и диетической профилактической пищевой продукции: Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01 сентября 2016 г. №28-1/2406 // Гарант : информационно-правовой портал. – URL: <https://base.garant.ru/72071004/> (дата обращения: 17.12.2022). – Текст : электронный.

3. Об утверждении Стратегии повышения качества пищевой продукции в Российской Федерации до 2030 года: Распоряжение Правительства России от 29 июня 2016 г. №1364-р // Гарант : информационно-правовой портал. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71335844/> (дата обращения: 17.12.2022). – Текст : электронный.

4. ТР ТС 027/2012 «О безопасности отдельных видов специализированной пищевой продукции, в том числе диетического лечебного и диетического профилактического питания» // Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/902352823> (дата обращения: 19.02.2022). – Текст : электронный.

### Монографии, учебники, статьи, электронные ресурсы

5. Большие данные делают еду полезнее. – URL: <https://aiconference.ru/ru/article/bolshie-dannie-delayut-edu-poleznee-94121> (дата обращения: 12.12.2022). – Текст : электронный.

6. Витамин D: фокус на группах риска и нетрадиционных источниках / А. С. Уткина, А. И. Козлов, И. А. Никитин, В. П. Карагодин // Технология и товароведение инновационных пищевых продуктов. – 2021. – № 6(71). – С. 57-70. – DOI 10.33979/2219-8466-2021-71-6-57-70. – Текст : непосредственный.
7. Гаптар, С.Л. и др. Расширение ассортиментной линейки пищевых продуктов специализированного назначения и функциональной направленности / С.Л. Гаптар // Инновации и продовольственная безопасность. – 2021. - № 4(34). – С. 55-67. - URL: <https://innfoodsecr.elpub.ru/jour/article/download/674/506> (дата обращения: 02.11.2023). – Текст : электронный.
8. Глазкова, И.В., Саркисян, В.А., Сидорова, Ю.С., Мазо, В.К., Кочеткова, А.А. Основные этапы оценки эффективности специализированных пищевых продуктов / И.В. Глазкова, В.А. Саркисян, Ю.С. Сидорова, В.К. Мазо, А.А. Кочеткова // Пищевая промышленность. – 2017. - №12. – С. 8-11. – Текст: непосредственный.
9. Громова, О.А., Торшин, И.Ю., Лиманова, О.А., Гришина, Т.Р., Громов, А.Н. Обеспеченность витамином D и метаболические нарушения: систематический анализ фундаментальных и доказательных исследований по проблемам избыточной массы тела и сахарного диабета / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, О.А. Лиманова, Т.Р. Гришина, А.Н. Громов // Фарматека. – 2014. - №20. – С. 27-38. – Текст : непосредственный.
10. Громова, О.А., Торшин, И.Ю., Спиричев, В.Б. Полногеномный анализ сайтов связывания рецептора витамина D<sub>3</sub> / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, В.Б. Спиричев // Медицинский Совет. – 2016. - №1. – С. 1-10. – Текст : непосредственный.
11. Ергунова, О.Т., Белякова, Н.Ю., Бышевская, А.В. Тренды инновационного развития национального рынка FoodNet в контексте глобальных вызовов / О.Т. Ергунова, Н.Ю. Белякова, А.В. Бышевская // Вестник Сибирского института бизнеса и информационных технологий. –

2022. - т. 11. - №3. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/trendy-innovatsionnogo-razvitiya-natsionalnogo-rynka-foodnet-v-kontekste-globalnyh-vuzovov> (дата обращения: 01.11.2023). – Текст : электронный.

12. Канунникова, К.И., Хвойников, А.Н., Павлова, Е.А., Орлова, О.Ю. Перспективы развития рынка FoodTech в России / К.И. Канунникова, А.Н. Хвойников, Е.А. Павлова, О.Ю. Орлова // Вопросы инновационной экономики. - 2021. - Том 11. - № 2. - С. 523-536. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/perspektivy-razvitiya-rynka-foodtech-v-rossii> (дата обращения: 12.10.2023). – Текст : электронный.

13. Карагодин, В. П. Многоликий искусственный интеллект в развитии рынка функциональных пищевых ингредиентов и продуктов здорового питания / В. П. Карагодин, А. С. Уткина // Церевитиновские чтения - 2023 : Материалы IX Международной научно-практической конференции, Москва, 20 апреля 2023 года. – Москва: Российский экономический университет имени Г.В. Плеханова, 2023. – С. 10-11. – Текст : непосредственный.

14. Карагодин, В. П. Нутригеномика креатина как инструмент обоснования протокола его использования в качестве продукта спортивного питания / В. П. Карагодин, А. С. Уткина // Технология и товароведение инновационных пищевых продуктов. – 2021. – № 3(68). – С. 39-45. - Текст : непосредственный.

15. Карагодин, В. П. Стабильность витамина D<sub>3</sub>, инкапсулированного в наночастицы сывороточного белка, в условиях жидкой среды / В. П. Карагодин, А. С. Уткина // Актуальные проблемы естественно-технологического образования : сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции, Саранск, 25–26 апреля 2022 года. – Саранск: Мордовский государственный педагогический университет имени М.Е. Евсевьева, 2022. – С. 4-6 – Текст : непосредственный.

16. Коденцова, В.М., Рисник, Д.В., Крюкова, Е.В., Дарий, С.Г. Функциональные ингредиенты для специализированных пищевых продуктов: вопросы, требующие решения / В.М. Коденцова, Д.В. Рисник, Е.В. Крюкова, С.Г. Дарий // Медицинский алфавит – 2023. - №8. – С.8-13. - URL: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-8-8-13> (дата обращения: 17.10.2023). – Текст : электронный.

17. Коденцова, В.М., Рисник, Д.В., Саркисян, В.А., Фролова, Ю.В. Адекватные и клинически эффективные уровни потребления куркумина / В.М. Коденцова, Д.В. Рисник, В.А. Саркисян, Ю.В. Фролова // Вопросы питания. – 2022. - 91(5). – С.6-15. - URL: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-5-6-15> (дата обращения: 03.11.2023). – Текст : электронный.

18. Кокинос, Е.К., Кузьмина, Д.О., Кучур, О.А., Цымбал, С.А., Василичин, В.А., Галочкина, А.В., Завирский, А.В., Башарин, В.А., Штро, А.А., Штиль, А.А., Духинова, М.С. Фенотипический и функциональный анализ линии моноцитов ТНР-1 как модели воспаления / Е.К. Кокинос, Д.О. Кузьмина, О.А. Кучур, С.А. Цымбал, В.А. Василичин, А.В. Галочкина, А.В. Завирский, В.А. Башарин, А.А. Штро, А.А. Штиль, М.С. Духинова // Иммунология. – 2022. №43 (3). – С. 277-287. - URL: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2022-43-3-277-287> (дата обращения: 05.11.2023). – Текст : электронный.

19. Кондаков, К.С., Васильева, Е.В., Панченко, В.В., Бочкарева, Ю.В., Гафуров, Р.Р. Перспективы развития продовольственного рынка Российской Федерации в условиях современных геополитических вызовов / К.С. Кондаков, Е. В. Васильева, В.В. Панченко, Ю.В. Бочкарева, Р.Р. Гафуров // Вестник Алтайской академии экономики и права. - 2022. - № 8–2. - С. 223–229. – Текст : непосредственный.

20. Кочеткова, А.А. и др. Мониторинг международных, межгосударственных и национальных документов в сфере технического регулирования качества и безопасности специализированных пищевых

продуктов. Часть 3. Евразийский экономический союз, система стандартизации Российской Федерации / А.А. Кочеткова // Пищевая промышленность. – 2018. - №3. – С.15-19. – Текст : непосредственный.

21. Курбатова, И.В., Топчиева, Л.В., Корнева, В.А., Коломейчук, С.Н., Немова, Н.Н. Экспрессия генов циркадного ритма *clock*, *bmal1* и *per1* в клетках буккального эпителия у больных эссенциальной артериальной гипертензией / И.В. Курбатова, Л.В. Топчиева, В.А. Корнева, С.Н. Коломейчук, Н.Н. Немова // Медицинская генетика. – 2013. - 12(4). – С. 27-31. – Текст – непосредственный.

22. Мазиллов, С.И., Микеров, А.Н., Комлева, Н.Е., Заикина, И.В. Роль нутригенетики и нутригеномики в профилактике хронических неинфекционных заболеваний / С.И. Мазиллов, А.Н. Микеров, Н.Е. Комлева, И.В. Заикина // Вопросы питания. - 2022. - Т. 91. - № 1. - С. 9–18. - URL: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-1-9-18> (дата обращения: 03.11.2023). – Текст : электронный.

23. Остроух, А.В. Введение в искусственный интеллект: Монография / А.В. Остроух// Красноярск: Научно-инновационный центр. - 2020. – С.250. - Текст : непосредственный.

24. Положение дел в области продовольственной безопасности и питания в мире – 2021. Преобразование продовольственных систем в интересах обеспечения продовольственной безопасности, улучшения качества питания и экономической доступности здоровых рационов питания для всех. – URL: <https://www.fao.org/3/cb4474en/online/cb4474en.html> (дата обращения: 12.12.2022). – Текст : электронный.

25. Портнов, Н.М., Преображенская, Э.Н. Компьютерная программа «Мониторинг физического развития и нутритивного статуса»: руководство пользователя / Н.М. Портнов, Э.Н. Преображенская // М.: Эйдос. – 2019. – С. 64. – Текст – непосредственный.

26. Потребители меняют ориентиры. Какие глобальные тренды в 2022 году могут влиять на выбор продуктов питания. – URL: <https://icss.ru/novosti/potrebiteli-menyayut-orientiry-kakie-globalnye-trendy-v-2022-godu-mogut-vliyat-na-vybor-produktov-pitaniya> (дата обращения: 17.12.2022). – Текст : электронный.

27. Продовольственный кризис в мире и адаптация российского рынка к новым вызовам. – URL: [http://www.apesom.ru/projects/item.php?SECTION\\_ID=91&ELEMENT\\_ID=8045](http://www.apesom.ru/projects/item.php?SECTION_ID=91&ELEMENT_ID=8045) (дата обращения: 12.12.2022). – Текст : электронный.

28. Ревенко, Л.С., Солдатенкова, О.И., Ревенко, Н.С. Глобальная продовольственная проблема: новые вызовы для мира и России / Л.С. Ревенко, О.И. Солдатенкова, Н.С. Ревенко // Экономика. Налоги. Право. – 2022. - №15 (4). – С. 54-65. - Текст : непосредственный.

29. Рост цен на продовольствие в мире. – URL: <https://t.me/financemap/2015> (дата обращения: 17.12.2022). – Текст : электронный.

30. Сандракова, И.В., Резниченко, И.Ю. Исследование потребителей продуктов здорового питания / И.В. Сандракова, И.Ю. Резниченко Исследование потребителей продуктов здорового питания // Практический маркетинг. - 2019. - № 12(274). – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/issledovanie-potrebiteley-produktov-zdorovogo-pitaniya> (дата обращения: 15.10.2023). – Текст : электронный.

31. Торшин, И.Ю., Громова, О.А., Фролова, Д.Е., Гришина, Т.Р., Лапочкина, Н.П. Дозозависимый хемотранскриптомный анализ дифференциального действия витамина D<sub>3</sub> на экспрессию генов в клетках-предшественниках нейронов NPC и в опухолевых клетках MCF7 человека / И.Ю. Торшин, О.А. Громова, Д.Е. Фролова, Т.Р. Гришина, Н.П. Лапочкина // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2018. – №2. – С.35–51. - URL:

<https://doi.org/10.24411/2587-7836-2018-10013> (дата обращения: 11.06.2023). – Текст : электронный.

32. Тутельян, В.А. Фундаментальные и прикладные аспекты нутрициологии и диетологии / В.А. Тутельян // Москва: «Издательство «Медицинское информационное агентство». - 2023. – С.504. – Текст : непосредственный.

33. У аграриев появился шанс получить оставшиеся средства от «зернового демпфера». – URL: <https://www.interfax.ru/business/804742> (дата обращения: 17.12.2022). – Текст : электронный.

34. Уткина, А. С. Искусственный интеллект как фактор развития рынка продуктов здорового питания / А. С. Уткина, А. С. Съедугина // Флагман науки. – 2023. – № 9(9). – С. 491-492. – Текст : непосредственный.

35. Уткина, А. С. Коммерчески доступные глюканы разного сырьевого происхождения - оптимизация использования с позиций нутригеномики / А. С. Уткина, В. П. Карагодин // Индустрия питания. – 2023. – Т. 8, № 2. – С. 6-12. – Текст : непосредственный.

36. Уткина, А. С. Оценка эффективности полисахарида глюкана как возможного ингредиента специализированных пищевых продуктов с помощью нутригеномики / А. С. Уткина // Церевитиновские чтения - 2020 : Материалы VII Международной научно-практической конференции, Москва, 09 октября 2020 года. – Москва: Российский экономический университет имени Г.В. Плеханова, 2020. – С. 97-99. – Текст : непосредственный.

37. Уткина, А. С. Стабильность витамина D<sub>3</sub>, инкапсулированного в наночастицы сывороточного белка, в условиях жидкой среды / А. С. Уткина // Россия и мир в новых реалиях: изменение мирохозяйственных связей : материалы XII Евразийского экономического форума молодежи, Екатеринбург, 26–29 апреля 2022 года / Уральский государственный экономический университет. Том 3. – Екатеринбург: Уральский

государственный экономический университет, 2022. – С. 69-72. – Текст : непосредственный.

38. Чернуха, И.М. Современные научные направления разработки специализированной пищевой продукции / И.М. Чернуха // Мясная индустрия. – 2019. – №. 2. – С. 31-34. – Текст: непосредственный.

#### Зарубежная литература

39. Agarwal, P., Rutter, E., Martirosyan, D.M. Analysis of contemporary epidemiological study research design formats on addressing functional food efficacy / P. Agarwal, E. Rutter, D.M. Martirosyan // Functional Food Science. – 2021. – 1(12). – P. 97-116. – URL: [https://www.researchgate.net/publication/357442608\\_Analysis\\_of\\_contemporary\\_epidemiological\\_study\\_research\\_design\\_formats\\_on\\_addressing\\_functional\\_food\\_efficacy](https://www.researchgate.net/publication/357442608_Analysis_of_contemporary_epidemiological_study_research_design_formats_on_addressing_functional_food_efficacy) (дата обращения: 03.11.2023). – Текст : электронный.

40. Alkhatib, A., Tsang, C., Tiss, A., Bahorun, T., Arefanian, H., Barake, R., et al. Functional Foods and Lifestyle Approaches for Diabetes Prevention and Management / A. Alkhatib, C. Tsang, A. Tiss, T. Bahorun, H. Arefanian, R. Barake et al. // Nutrients. – 2017. – 9(12). – 1310. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29194424/> (дата обращения: 17.10.2023). – Текст : электронный.

41. Anders, S., Pyl, P.T., Huber W. HTSeq--a Python framework to work with high-throughput sequencing data / S. Anders, P.T. Pyl, W. Huber // Bioinformatics. – 2015. – № 31(2). – P. 166–169. – URL: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btu638>. (дата обращения: 05.11.2023). – Текст : электронный.

42. Anderson, E., Wei, R., Liu, B. Improving Healthy Food Choices in Low-Income Settings in the United States Using Behavioral Economic-Based Adaptations to Choice Architecture / E. Anderson, R. Wei, B. Liu // Frontiers in Nutrition. – 2021. – v.8(4). – URL: [https://www.researchgate.net/publication/355120823\\_Improving\\_Healthy\\_Food\\_C](https://www.researchgate.net/publication/355120823_Improving_Healthy_Food_C)



hoices\_in\_Low-

Income\_Settings\_in\_the\_United\_States\_Using\_Behavioral\_Economic-  
Based\_Adaptations\_to\_Choice\_Architecture (дата обращения: 15.10.2023). –  
Текст : электронный.

43. Anguita-Ruiz, A., Segura-Delgado, A., Alcalá, R., Aguilera, C.M., Alcalá-Fdez, J. eXplainable Artificial Intelligence (XAI) for the identification of biologically relevant gene expression patterns in longitudinal human studies, insights from obesity research / A. Anguita-Ruiz, A. Segura-Delgado, R. Alcalá, C.M. Aguilera, J. Alcalá-Fdez, // PLoS Comput Biol. - 2020. - 16(4). - e1007792. - URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007792> (дата обращения: 05.11.2023). – Текст : электронный.

44. Autier, P., Boniol, M., Pizot, C., Mullie, P. Vitamin D status and ill health: a systematic review / P. Autier, M. Boniol, C. Pizot, P. Mullie // The Lancet Diabetes & Endocrinology. – 2014. - № 2(1). – P. 76–89. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24622671/> (дата обращения: 17.11.2022). – Текст : электронный.

45. Baillif, B., Wichard, J., Méndez-Lucio, O., Rouquié, D. Exploring the Use of Compound-Induced Transcriptomic Data Generated From Cell Lines to Predict Compound Activity Toward Molecular Targets / B. Baillif, J. Wichard, O. Méndez-Lucio, D. Rouquié // Front. Chem. – 2020. – 8. – 296. - URL: <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00296> (дата обращения: 05.11.2023). – Текст : электронный.

46. Bassatne, A., Chakhtoura, M., Saad, R., Fuleihan, G.E. Vitamin D supplementation in obesity and during weight loss: A review of randomized controlled trials / A. Bassatne, M. Chakhtoura, R. Saad, G.E. Fuleihan // Metabolism. – 2019. №92. – P. 193-205. - URL: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.12.010> (дата обращения: 16.06.2023). – Текст : электронный.

47. Bennett, R.J., Johnson, A.D. The role of nutrient regulation and the Gpa2 protein in the mating pheromone response of *C. albicans* / R.J. Bennett, A.D. Johnson // *J. Mol. Microbiol.* – 2010. – 62. – P. 100–119. - URL: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2006.05367.x> (дата обращения: 02.11.2023). – Текст : электронный.
48. Bern á, G., Oliveras-López, M.J., Jurado-Ruíz, E., Tejedo, J., Bedoya, F., Soria, B., Martín, F. Nutrigenetics and nutrigenomics. Insights into diabetes etiopathogenesis / G. Bern á, M.J. Oliveras-López, E. Jurado-Ruíz, J. Tejedo, F. Bedoya, B. Soria, F. Martín // *Nutrients.* - 2014. - № 6 (11). - P. 5338–5369. - URL: <https://doi.org/10.3390/nu6115338> (дата обращения: 02.11.2023). – Текст : электронный.
49. Bhatt, S., Lee, J., Deutsch, J., Ayaz, H., Fulton, B., Suri, R. From food waste to value-added surplus products (vasp): consumer acceptance of a novel food product category / S. Bhatt, J. Lee, J. Deutsch, H. Ayaz, B. Fulton, R. Suri // *J. Consum. Behav.* – 2018. - № 17. - P. 57–63. - URL: <https://www.sci-hub.ru/10.1002/cb.1689> (дата обращения: 01.10.2023). – Текст : электронный.
50. Bigliardi, B., Galati, F. Innovation trends in the food industry: the case of functional foods / B. Bigliardi, F. Galati // *Trends Food Sci Technol.* – 2013. – 31. – P. 118-129. - URL: [https://www.researchgate.net/publication/257346264\\_Innovation\\_trends\\_in\\_the\\_food\\_industry\\_The\\_case\\_of\\_functional\\_foods](https://www.researchgate.net/publication/257346264_Innovation_trends_in_the_food_industry_The_case_of_functional_foods) (дата обращения: 02.11.2023). – Текст : электронный.
51. Blanter, M., Gouwy, M., Struyf, S. Studying Neutrophil Function in vitro: Cell Models and Environmental Factors / M. Blanter, M. Gouwy, S. Struyf // *J Inflamm Res.* – 2021. - №14. – P.141-162. - URL: <https://doi.org/10.2147/JIR.S284941> (дата обращения: 05.11.2023). – Текст : электронный.
52. Branch, J.D. Effects of creatine supplementation on body composition and performance: a meta análisis / J.D. Branch // *Int J Sports Nutr Exerc Metabol.* –

2003. – 13. - I198-122. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12945830/> (дата обращения: 05.11.2023). – Текст : электронный.

53. Buford, T., Kreider, R., Stout, J., Greenwood, M., Campbell, B., Spano, M., Ziegenfuss, T., Lopez, H., Landis, J., Antonio, J. International Society of Sports Nutrition position stand: creatine supplementation and exercise / T. Buford, R. Kreider, J. Stout, M. Greenwood, B. Campbell, M. Spano, T. Ziegenfuss, H. Lopez, J. Landis, J. Antonio // *J Int Soc Sports Nutr.* - 2007. – 4. – 6. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17908288/> (дата обращения: 05.11.2023). – Текст : электронный.

54. Cal, R., Davis, H., Kerr, A., Wall, A., Molloy, B., Chauhan, S., et al. Preclinical Evaluation of a Food-Derived Functional Ingredient to Address Skeletal Muscle Atrophy / R. Cal, H. Davis, A. Kerr, A. Wall, B. Molloy, S. Chauhan, et al. // *Nutrients.* - 2020. - 12(8). - 2274. – 16. - 518–526. - URL: [https://www.researchgate.net/publication/343311815\\_Preclinical\\_Evaluation\\_of\\_a\\_Food-Derived\\_Functional\\_Ingredient\\_to\\_Address\\_Skeletal\\_Muscle\\_Atrophy](https://www.researchgate.net/publication/343311815_Preclinical_Evaluation_of_a_Food-Derived_Functional_Ingredient_to_Address_Skeletal_Muscle_Atrophy) (дата обращения: 19.10.2023). – Текст : электронный.

55. Caporgno, M. P., Mathys, A. Trends in microalgae incorporation into innovative food products with potential health benefits / M. P. Caporgno, A. Mathys // *Front. Nutr.* – 2018. – URL: [https://www.researchgate.net/publication/325763082\\_Trends\\_in\\_Microalgae\\_Incorporation\\_Into\\_Innovative\\_Food\\_Products\\_With\\_Potential\\_Health\\_Benefits](https://www.researchgate.net/publication/325763082_Trends_in_Microalgae_Incorporation_Into_Innovative_Food_Products_With_Potential_Health_Benefits) (дата обращения: 01.11.2023). – Текст : электронный.

56. Carey, C.C., Doyle, L., Lucey, A. Nutritional priorities, practices and preferences of athletes and active individuals in the context of new product development in the sports nutrition sector / C.C. Carey, L. Doyle, A. Lucey // *Front. Sports Act. Living* 5. – 2023. - 1088979. - URL: [https://www.researchgate.net/publication/368308813\\_Nutritional\\_priorities\\_practices\\_and\\_preferences\\_of\\_athletes\\_and\\_active\\_individuals\\_in\\_the\\_context\\_of\\_new](https://www.researchgate.net/publication/368308813_Nutritional_priorities_practices_and_preferences_of_athletes_and_active_individuals_in_the_context_of_new)

\_product\_development\_in\_the\_sports\_nutrition\_sector (дата обращения: 02.11.2023). – Текст : электронный.

57. Carlberg, C., Haq, A. The concept of the personal vitamin D response index / C. Carlberg, A. Haq // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2018. – 175. – P. 12–17. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28034764/> (дата обращения: 06.05.2023). – Текст : электронный.

58. Carpenter, K.C., Breslin, W.L., Davidson, T., Adams, A., McFarlin, B.K. Bakers yeast B-glucan supplementation increases monocytes and cytokines post-exercise: implications for infection risk? / K.C. Carpenter, W.L. Breslin, T. Davidson, A. Adams, B.K. McFarlin // *British Journal of Nutrition.* - 2012. - № 10. - P. 1-97. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22575076/> (дата обращения: 11.06.2023). – Текст : электронный.

59. Cattaneo, C., Lavelli, V., Proserpio, C., Laureati, M., Pagliarini, E. Consumers' attitude towards food by-products: the influence of food technology neophobia, education and information / C. Cattaneo, V. Lavelli, C. Proserpio, M. Laureati, E. Pagliarini // *Int. J. Food Sci. Technol.* - 2018. - № 54. - P. 679-687. - URL: <https://air.unimi.it/handle/2434/606431> (дата обращения: 16.10.2023). – Текст : электронный.

60. Chen, H-J., Li Yim, A.Y.F., Griffith, G.R., de Jonge, W.J., Mannens, M.M.A.M., Ferrero, E., Henneman, P., de Winther, M.P.J. Meta-Analysis of in vitro-Differentiated Macrophages Identifies Transcriptomic Signatures That Classify Disease Macrophages in vivo / H-J. Chen, A.Y.F. Li Yim, G.R. Griffith, W.J. de Jonge, M.M.A.M. Mannens, E. Ferrero, P. Henneman, M.P.J. de Winther // *Front. Immunol.* – 2019. – 10. – 2887. – URL: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02887> (дата обращения: 05.11.2023). – Текст : электронный.

61. Chen, S., Martirosyan, D. FOSHU-approved Fibersol®-2 product review / S. Chen, D. Martirosyan // *Bioactive Compounds in Health and Disease.* –

2021. - № 4(5). – P. 79-89. - URL: <https://www.doi.org/10.31989/bchd.v4i5.797> (дата обращения: 09.12.2023). – Текст : электронный.

62. Chen, S., Martirosyan, D. Marketing strategies for functional food products / S. Chen, D. Martirosyan // *Functional Foods in Health and Disease*. - 2021. - №11(8). – P. 345-356. - URL: <https://www.doi.org/10.31989/ffhd.v11i8.817> (дата обращения: 17.11.2022). – Текст : электронный.

63. Chen, S., Saeed, A.F.U.H., Liu, Q., Jiang, Q., Xu, H., Xiao, G.G., Rao, L., Duo, Y. Macrophages in immunoregulation and therapeutics / S. Chen, A.F.U.H. Saeed, Q. Liu, Q. Jiang, H. Xu, G.G. Xiao, L. Rao, Y. Duo // *Signal Transduct Target Ther*. – 2023. – 8. – 207. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37211559/> (дата обращения: 05.11.2023). – Текст : электронный.

64. Christie, D.L. Functional Insights into the Creatine Transporter / D.L. Christie // *Creatine and Creatine Kinase in Health and Disease* – 2007. – 46. - URL: [https://www.researchgate.net/publication/279614702\\_Functional\\_Insights\\_into\\_the\\_Creatine\\_Transporter](https://www.researchgate.net/publication/279614702_Functional_Insights_into_the_Creatine_Transporter) (дата обращения: 07.11.2023). – Текст : электронный.

65. Cicero, A.F.G., Fogacci, F., Veronesi, M., Strocchi, E., Grandi, E., Rizzoli, E., Poli, A., Marangoni, F., Borghi, C. A randomized Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Medium-Term Effects of Oat Fibers on Human Health: The Beta-Glucan Effects on Lipid Profile, Glycemia and intestinal Health (BELT) Study / A.F.G. Cicero, F. Fogacci, M. Veronesi, E. Strocchi, E. Grandi, E. Rizzoli, A. Poli, F. Marangoni, C. Borghi, // *Nutrients*. - 2020. - № 12(3). - 686. - URL: <http://dx.doi.org/10.3390/nu12030686> (дата обращения: 17.11.2022). – Текст : электронный.

66. Cifuentes, A. Food analysis and foodomics Foreword / A. Cifuentes // *Journal of Chromatography A*. – 2009. – 1216 (43). - P. 7109–7110. - URL: [https://www.researchgate.net/publication/26823192\\_Food\\_analysis\\_and\\_Foodomics\\_Foreword](https://www.researchgate.net/publication/26823192_Food_analysis_and_Foodomics_Foreword) (дата обращения: 03.11.2023). – Текст : электронный.

67. Cioffi, R., Travaglioni, M., Piscitelli, G., Petrillo, A., Felice, F. Artificial Intelligence and Machine Learning Applications in Smart Production:

Progress, Trends, and Directions / R. Cioffi, M. Travagliani, G. Piscitelli, A. Petrillo, F. Felice // Sustainability. – 2020. – 12. – 492. - URL: <https://doi.org/10.3390/su12020492> (дата обращения: 05.11.2023). – Текст : электронный.

68. Class, L.-C., Kuhnen, G., Rohn, S., Kuballa, J. Diving Deep into the Data: A Review of Deep Learning Approaches and Potential Applications in Foodomics / L.-C. Class, G. Kuhnen, S. Rohn, J. Kuballa // Foods. – 2021. – 10. - 1803. - URL: <https://doi.org/10.3390/foods10081803> (дата обращения: 05.11.2023). – Текст : электронный.

69. Close, G.L., Kasper, A.M., Walsh, N.P., Maughan, R.J. «Food first but not always food only»: recommendations for using dietary supplements in sport / G.L. Close, A.M. Kasper, N.P. Walsh, R.J. Maughan // Int. J. Sport. Nutr. Exerc. Metab. -2022. – 32. – P. 371–386. - URL: [https://www.researchgate.net/publication/358243162\\_Food\\_First\\_but\\_Not\\_Always\\_Food\\_Only\\_Recommendations\\_for\\_Using\\_Dietary\\_Supplements\\_in\\_Sport](https://www.researchgate.net/publication/358243162_Food_First_but_Not_Always_Food_Only_Recommendations_for_Using_Dietary_Supplements_in_Sport) (дата обращения: 02.11.2023). – Текст : электронный.

70. Cooper, R., Naclerio, F., Allgrove1, J., Jimenez, A. Creatine supplementation with specific view to exercise/sports performance: an update / R. Cooper, F. Naclerio, J. Allgrove1, A. Jimenez // Journal of the International Society of Sports Nutrition. – 2012. - 9:33. – P. 1-11. - URL: [https://www.researchgate.net/publication/229434270\\_Creatine\\_supplementation\\_with\\_specific\\_view\\_to\\_exercisesports\\_performance\\_An\\_update](https://www.researchgate.net/publication/229434270_Creatine_supplementation_with_specific_view_to_exercisesports_performance_An_update) (дата обращения: 07.11.2023). – Текст : электронный.

71. Corrochano, A.R., Cal, R., Kennedy, K., Wall, A., Murphy, N., Trajkovic, S., et al. Characterising the Efficacy and Bioavailability of Bioactive Peptides Identified for Attenuating Muscle Atrophy within a Vicia Faba-Derived Functional Ingredient / A. R. Corrochano, R. Cal, K. Kennedy, A. Wall, N. Murphy, S. Trajkovic, et al. // Curr. Res. Food Sci. – 2021. – 4. – P. 224-232. - URL: [https://www.researchgate.net/publication/350613308\\_Characterising\\_the\\_efficacy](https://www.researchgate.net/publication/350613308_Characterising_the_efficacy)

and\_bioavailability\_of\_bioactive\_peptides\_identified\_for\_attenuating\_muscle\_atrophy\_within\_a\_Vicia\_faba-derived\_functional\_ingredient (дата обращения: 19.10.2023). – Текст : электронный.

72. Corrochano, A.R., Ferraretto, A., Arranz, E., Stuknytė, M., Bottani, M., O'Connor, P. M., et al. Bovine Whey Peptides Transit the Intestinal Barrier to Reduce Oxidative Stress in Muscle Cells / A.R. Corrochano, A. Ferraretto, E. Arranz, M. Stuknytė, M. Bottani, P. M. O'Connor, et al. // *Food Chem.* – 2019. – 288. – P. 306–314. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30902298/> (дата обращения: 19.10.2023). – Текст : электронный.

73. Cox Sullivan, S., Bopp, M.M., Roberson, P.K., Lensing, S., Sullivan, D.H. Evaluation of an Innovative Method for Calculating Energy Intake of Hospitalized Patients / S. Cox Sullivan, M.M. Bopp, P.K. Roberson, S. Lensing, D.H. Sullivan // *Nutrients.* – 2016. - №8(9):557. - URL: <https://www.doi.org/10.3390/nu8090557> (дата обращения: 07.12.2022). – Текст : электронный.

74. D'Angelo, G., Hansen, H. N., Hart, A. J. Molecular gastronomy meets 3d printing: layered construction via reverse spherification / G. D'Angelo, H. N. Hansen, A. J. Hart // *3D Printing Addit. Manuf.* - 2016. - № 3. - P. 153-159. - URL: <https://dspace.mit.edu/handle/1721.1/113849> (дата обращения: 19.10.2023). – Текст : электронный.

75. D'Anci, K.E., Allen, P.J., Kanarek, R.B. A potential role for creatine in drug abuse? / K.E. D'Anci, P.J. Allen, R.B. Kanarek // *Mol Neurobiol* – 2011. – 44. P. 136–141. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21399936/> (дата обращения: 05.11.2023). – Текст : электронный.

76. De Boer, A., Bast, A. International legislation on nutrition and health claims / A. De Boer, A. Bast // *Food Policy.* – 2015. – № 55. – P. 61-70. - URL: <https://www.semanticscholar.org/paper/International-legislation-on-nutrition-and-health-Boer-Bast/dcd0fd79996059ee062af9026cb3129fbbeca5dd> (дата обращения: 09.12.2023). – Текст : электронный.

77. Doherty, A., Wall, A., Khaldi, N., Kussmann, M. Artificial Intelligence in Functional Food Ingredient Discovery and Characterisation: A Focus on Bioactive Plant and Food Peptides / A. Doherty, A. Wall, N. Khaldi, M. Kussmann // *Front. Genet.* – 2021. – 12. – 768979. – URL: <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.768979> (дата обращения: 05.11.2023). – Текст : электронный.

78. Dwivedi, S.K. et al, Deriving disease modules from the compressed transcriptional space embedded in a deep autoencoder / S.K. Dwivedi, et al // *Nature Communications.* – 2020 – 11(1). – 856. - URL: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14666-6> (дата обращения: 05.11.2023). – Текст : электронный.

79. Eshvell, M. Концепции функционального питания / М. Eshvell // *Belgium: ILSI- Europe.* - 2002. – P. 63. – Текст : непосредственный.

80. Fan, P., Qi, X., Sweet, R.A., Wang, L. Network systems pharmacology-based mechanism study on the beneficial effects of vitamin D against psychosis in Alzheimer's disease / P. Fan, X. Qi, R.A. Sweet, L. Wang // *Sci. Rep.* – 2020. – 10. – 6136. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32273551/> (дата обращения: 05.11.2023). – Текст : электронный.

81. Fenech, M., El-Sohemy, A., Cahill, L., Ferguson, L.R., French, T.A., Tai, E.S. Nutrigenetics and nutrigenomics: viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practice / M. Fenech, A. El-Sohemy, L. Cahill, L.R. Ferguson, T.A. French, E.S. Tai // *J Nutrigenet Nutrigenomics.* – 2011. - 4 (2). – P. 69–89. - URL: <https://doi.org/10.1159/000327772> (дата обращения: 03.11.2023). – Текст : электронный.

82. Feng, L., Peng, F., Wang, X., Li, M., Lei, H., Xu, H. Identification and Characterization of Antioxidative Peptides Derived from Simulated In Vitro Gastrointestinal Digestion of Walnut Meal Proteins / L. Feng, F. Peng, X. Wang, M. Li, H. Lei, H. Xu // *Food Res. Int.* – 2019. – 16. - 518–526. - URL: [https://www.researchgate.net/publication/327181996\\_Identification\\_and\\_characterization\\_of\\_antioxidative\\_peptides\\_derived\\_from\\_simulated\\_in\\_vitro\\_gastrointesti](https://www.researchgate.net/publication/327181996_Identification_and_characterization_of_antioxidative_peptides_derived_from_simulated_in_vitro_gastrointesti)



nal\_digestion\_of\_walnut\_meal\_proteins (дата обращения: 19.10.2023). – Текст : электронный.

83. Ferreira, M.A., Silva, D.M., de Moraes, A.C., Mota, J.F., Botelho, P.B. Therapeutic Potential of Green Tea on Risk Factors for Type 2 Diabetes in Obese Adults - a Review / M.A. Ferreira, D.M. Silva, A.C. de Moraes, J.F. Mota, P.B. Botelho // *Obes. Rev.* – 2016. - 17(12). – P. 1316–1328. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27443447/> (дата обращения: 17.10.2023). – Текст : электронный.

84. Finger, D., Goltz, F.R., Umpierre, D., Meyer, E., Rosa, L.H., Schneider, C.D. Effects of protein supplementation in older adults undergoing resistance training: a systematic review and meta-analysis / D. Finger, F.R. Goltz, D. Umpierre, E. Meyer, L.H. Rosa, C.D. Schneider // *Sports Med.* – 2015. - №45(2). – P. 245-55. - URL: <https://doi.org/10.1007/s40279-014-0269-4> (дата обращения: 10.11.2023). – Текст : электронный.

85. Floros, J. D., Newsome, R., Fisher, W., Barbosa-Canovas, G. V., Chen, H. D., Dunne, C. P., et al. Feeding the world today and tomorrow: the importance of food science and technology an ift scientific review / J. D. Floros, R. Newsome, W. Fisher, G. V. Barbosa-Canovas, H. D. Chen, C. P. Dunne, et al. // *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* - 2010. - № 9. - P. 572–599. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33467827/> (дата обращения: 17.10.2023). – Текст : электронный.

86. García-Cañas, V., Simó, C., León, C., Cifuentes, A. Advances in Nutrigenomics research: novel and future analytical approaches to investigate the biological activity of natural compounds and food functions / V. García-Cañas, C. Simó, C. León, A. Cifuentes // *J Pharm Biomed Anal.* – 2010. - 51(2). – P. 290-304. - URL: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2009.04.019> (дата обращения: 02.11.2023). – Текст : электронный.

87. Gibney, M.J., Walsh, M.C. The future direction of personalized nutrient: My diet, my phenotype, my genes / M.J. Gibney, M.C. Walsh //

Proceedings of the Nutrition Society. – 2013. - 72(2). – P. 219–225. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23360849/> (дата обращения: 02.11.2023). – Текст : электронный.

88. Greenhaff, P.L., Bodin, K., Soderlund, K., Hultman, E. Effect of oral creatine supplementation on skeletal muscle phosphocreatine resynthesis / P.L. Greenhaff, K. Bodin, K. Soderlund, E. Hultman // *Am J Physiol.* – 1994. – 266. - E725–E730. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8203511/> (дата обращения: 05.11.2023). – Текст : электронный.

89. Gualano, B., Artioli, G.G., Poortmans, J.R., Lancha Junior, A.H. Exploring the therapeutic role of creatine supplementation / B. Gualano, G.G. Artioli, J.R. Poortmans, A.H. Lancha Junior // *Amino Acids.* – 2010. – 38. – P. 31–44. - URL: [https://www.researchgate.net/publication/226504635\\_Exploring\\_the\\_therapeutic\\_role\\_of\\_creatine\\_supplementation](https://www.researchgate.net/publication/226504635_Exploring_the_therapeutic_role_of_creatine_supplementation) (дата обращения: 05.11.2023). – Текст : электронный.

90. Guangchang, P., Xie, J., Chena, Q., Hu, Z. How functional foods play critical roles in human health / P. Guangchang, J. Xie, Q. Chena, Z. Hu // *Food Science and Human Wellness.* - 2012. - № 1. - P. 26–60. - URL: [https://www.researchgate.net/publication/257746068\\_How\\_functional\\_foods\\_play\\_critical\\_roles\\_in\\_human\\_health](https://www.researchgate.net/publication/257746068_How_functional_foods_play_critical_roles_in_human_health) (дата обращения: 01.11.2023). – Текст : электронный.

91. Guerrero-Ontiveros, M.L., Wallirnan T. Creatine supplementation in health and disease. Effects of chronic creatine ingestion in vivo: Downregulation of the expression of creatine transporter isoforms in skeletal muscle / M.L. Guerrero-Ontiveros, T. Wallirnan // *Molecular and Cellular Biochemistry.* – 1998. – 184. – P. 427-437. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9746337/> (дата обращения: 07.11.2023). – Текст : электронный.

92. Guest, N., Corey, P., Vescovi, J., El-Sohemy, A. Caffeine, CYP1A2 genotype, and endurance performance in athletes / N. Guest, P. Corey, J. Vescovi,

A. El-Sohemy // *Med Sci Sports Exerc.* – 2018. - №50. – P. 1570–8. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29509641/> (дата обращения: 05.11.2023). – Текст : электронный.

93. Guest, N.S., Horne, J., Vanderhout, S.M., El-Sohemy, A. Sport nutrigenomics: personalized nutrition for athletic performance / N.S. Guest, J. Horne, S.M. Vanderhout, A. El-Sohemy // *Front. Nutr.* - 2019. - № 6. - P. e8. - URL: <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00008> (дата обращения: 02.11.2023). – Текст : электронный.

94. Gupta, E., Mishra, P. Functional Food with Some Health Benefits, So Called Superfood: A Review / E. Gupta, P. Mishra // *Current Nutrition & Food Science.* – 2021. - № 17(2). - P. 144-166. - URL: [https://www.researchgate.net/publication/343034809\\_Functional\\_Food\\_with\\_some\\_Health\\_Benefits\\_are\\_so\\_Called\\_as\\_Superfood-A\\_Review](https://www.researchgate.net/publication/343034809_Functional_Food_with_some_Health_Benefits_are_so_Called_as_Superfood-A_Review) (дата обращения: 17.10.2023). – Текст : электронный.

95. Guttoff, M., Saberi, A.H., McClements, D.J. Formation of vitamin D nanoemulsion-based delivery systems by spontaneous emulsification: factors affecting particle size and stability / M. Guttoff, A.H. Saberi, D.J. McClements // *Food Chemistry.* – 2015. – 171. – P. 117–22. - URL: [https://www.researchgate.net/publication/265855633\\_Formation\\_of\\_vitamin\\_D\\_nanoemulsion-based\\_delivery\\_systems\\_by\\_spontaneous\\_emulsification\\_Factors\\_affecting\\_particle\\_size\\_and\\_stability](https://www.researchgate.net/publication/265855633_Formation_of_vitamin_D_nanoemulsion-based_delivery_systems_by_spontaneous_emulsification_Factors_affecting_particle_size_and_stability) (дата обращения: 20.11.2022). – Текст : электронный.

96. Hammett, S., Wall, M., Edwards, T., Smith, A. Dietary supplementation of creatine monohydrate reduces the human fMRI BOLD signal / S. Hammett, M. Wall, T. Edwards, A. Smith // *Neurosci Lett.* – 2010. – 479. – P. 201–205. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20570601/> (дата обращения: 05.11.2023). – Текст : электронный.

97. Henderson, K., Loreau, M. How ecological feedbacks between human population and land cover influence sustainability / K. Henderson, M. Loreau // *PLoS*

Comput. Biol. – 2018. - № 14. – URL: <https://journals.plos.org/ploscompbiol/article?id=10.1371/journal.pcbi.1006389> (дата обращения: 15.10.2023). – Текст : электронный.

98. Hewlings, S., Kalman, D. Curcumin: A Review of its Effects on Human Health / S. Hewlings, D. Kalman // Foods. – 2017. - 6(10). - 92. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29065496/> (дата обращения: 19.10.2023). – Текст : электронный.

99. Hilton, J. Chapter 1- Growth patterns and emerging opportunities in nutraceutical and functional food categories: market overview / J. Hilton // Developing New Functional Food and Nutraceutical Products. – 2017. – P. 1-28. - URL: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802780-6.00001-8> (дата обращения: 09.12.2023). – Текст : электронный.

100. Holick, M.F. Vitamin D deficiency / M.F. Holick // N Engl J Med. – 2007. - № 357(3). – P. 266-281. - URL: <https://doi.org/10.1056/NEJMra070553> (дата обращения: 16.06.2023). – Текст : электронный.

101. Hong, F., Breitling, R., McEntee, C.W., et al. RankProd: a bioconductor package for detecting differentially expressed genes in meta-analysis / F. Hong, R. Breitling, C.W. McEntee, et al. // Bioinformatics. - 2006. - № 22. - P. 2825-2827. – URL: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btl476> (дата обращения: 05.11.2023). – Текст : электронный.

102. Huang, L., Bai, L., Gong, S: The effects of carrier, benefit, and perceived trust in information channel on functional food purchase intention among Chinese consumers / L. Huang, L. Bai, S. Gong // Food Quality and Preference. – 2020. - 81:103854. - URL: <https://doi.org/10.1016/j.foodqual.2019.103854> (дата обращения: 07.12.2022). – Текст : электронный.

103. Hultman, E., Bergstrom, J., Spreit, L., Soderlund, K. Energy metabolism and fatigue / E. Hultman, J. Bergstrom, L. Spreit, K. Soderlund // Biochemistry of Exercise VII Edited by: Taylor A., Gollnick P.D., Green H. Human Kinetics: Champaign I.L. – 1990. – P. 73-92. – Текст: непосредственный.

104. Hungin, A.P.S., Mitchell, C.R., Whorwell, P., Mulligan, C., Cole, O., Agréus, L., et al. Systematic Review: Probiotics in the Management of Lower Gastrointestinal Symptoms - an Updated Evidence-Based International Consensus / A.P.S. Hungin, C.R. Mitchell, P. Whorwell, C. Mulligan, O. Cole, L. Agréus et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2018. - 47(8). – P. 1054–1070. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29460487/> (дата обращения: 17.10.2023). – Текст : электронный.

105. Iwasa-Madge, K., Sesbreno, E. A Proposed Conceptual Sport Nutrition Approach for Athlete Development and Assessment: The Athlete Nutrition Development Approach / K. Iwasa-Madge, E. Sesbreno, // *Sports Med. Open.* – 2022. - 142. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36480056/> (дата обращения: 02.11.2023). – Текст : электронный.

106. Jackman, S.R., Witard, O.C., Philp, A., Wallis, G.A., Baar, K., Tipton, K.D. Branched-Chain Amino Acid Ingestion Stimulates Muscle Myofibrillar Protein Synthesis following Resistance Exercise in Humans / S.R. Jackman, O.C. Witard, A. Philp, G.A. Wallis, K. Baar, K.D. Tipton // *Front Physiol.* – 2017. - 8:390. - URL: <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00390> (дата обращения: 10.11.2023). – Текст : электронный.

107. Jensen, M., Müller, C., Schwedhelm, E., Arunachalam, P., Gelderblom, M., Magnus, T., Gerloff, C., Zeller, T., Choe, C. Homoarginine- and Creatine-Dependent Gene Regulation in Murine Brains with l-Arginine:Glycine Amidinotransferase Deficiency / M. Jensen, C. Müller, E. Schwedhelm, P. Arunachalam, M. Gelderblom, T. Magnus, C. Gerloff, T. Zeller, C. Choe, // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – 21. – 1865. – P. 1-14. - URL: [https://www.researchgate.net/publication/339836144\\_Homoarginine-\\_and\\_Creatine-Dependent\\_Gene\\_Regulation\\_in\\_Murine\\_Brains\\_with\\_l-ArginineGlycine\\_Amidinotransferase\\_Deficiency](https://www.researchgate.net/publication/339836144_Homoarginine-_and_Creatine-Dependent_Gene_Regulation_in_Murine_Brains_with_l-ArginineGlycine_Amidinotransferase_Deficiency) (дата обращения: 07.11.2023). – Текст : электронный.

108. Jiang, Q., Zhou, J., Chen, Q. et al. Construction and experimental validation of a macrophage cell senescence-related gene signature to evaluate the prognosis, immunotherapeutic sensitivity, and chemotherapy response in bladder cancer / Q. Jiang, J. Zhou, Q. Chen et al. // *Funct Integr Genomics*. – 2023. – 23. – 228. - URL: <https://doi.org/10.1007/s10142-023-01163-4> (дата обращения: 05.11.2023). – Текст : электронный.

109. Kaput, J., Kussmann, M., Radonjic, M., Virgili, F., Perozzi, G. Human Nutrition, Environment, and Health / J. Kaput, M. Kussmann, M. Radonjic, F. Virgili, G. Perozzi // *Genes Nutr*. - 2015. - 10(5). - 489. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26319142/> (дата обращения: 17.10.2023). – Текст : электронный.

110. Kaput, J., Rodriguez, R.L. Nutritional genomics: the next frontier in the postgenomic era / J. Kaput, R.L. Rodriguez // *Physiol Genomics*. – 2004. - №16. – P. 166–177. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14726599/> (дата обращения: 02.11.2023). – Текст : электронный.

111. Karefylakis, C., Särnblad, S., Ariander, A., Ehlersson, G., Rask, E., Rask, P. Effect of Vitamin D supplementation on body composition and cardiorespiratory fitness in overweight men-a randomized controlled trial / C. Karefylakis, S. Särnblad, A. Ariander, G. Ehlersson, E. Rask, P. Rask // *Endocrine*. – 2018. - №61(3). – P. 388-397. - URL: <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1665-6> (дата обращения: 16.06.2023). – Текст : электронный.

112. Karpov, V.I., Sidorenko, I.Yu., Juchenko, N.A. Upravlenie kachestvom pitaniya na osnove klasterizacii genotipov / V.I. Karpov, I.Yu. Sidorenko, N.A. Juchenko // *Sbornik nauchnih trudov XXII Mejdunarodnoi nauchno\_prakticheskoj konferencii*. – SPb.; FGAU VO «Sankt-Peterburg. politehn. un-t im. Petra Velikogo», 2018. – P. 152-158. – Текст : непосредственный.

113. Kennedy, K., Keogh, B., Lopez, C., Adelfio, A., Molloy, B., Kerr, A., et al. An Artificial Intelligence Characterized Functional Ingredient, Derived from Rice, Inhibits TNF- $\alpha$  and Significantly Improves Physical Strength in an

Inflammaging Population / K. Kennedy, B. Keogh, C. Lopez, A. Adelfio, B. Molloy, A. Kerr et al. // Foods publication. – 2020. – 9. – 1147. - URL: <https://www.sci-hub.ru/10.3390/foods9091147> (дата обращения: 17.10.2023). – Текст : электронный.

114. Kerksick, C.M., Wilborn, C.D., Roberts, M.D., Smith-Ryan, A., Kleiner, S.M., Jäger, R., et al. ISSN Exercise & sports nutrition review update: research & recommendations / C.M. Kerksick, C.D. Wilborn, M.D. Roberts, A. Smith-Ryan, S.M. Kleiner, R. Jäger, et al. // J Int Soc Sports Nutr. – 2018. - 15(1). – P.1–57. - URL: <https://jissn.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12970-018-0242-y> (дата обращения: 19.10.2023). – Текст : электронный.

115. Khan, W.A., Butt, M.S., Pasha, I., Jamil, A. Microencapsulation of vitamin D in protein matrices: in vitro release and storage stability / W.A. Khan, M.S. Butt, I. Pasha, A. Jamil // Journal of Food Measurement and Characterization. – 2020. - № 14(3). – P. 1172–1182. - URL: [https://www.researchgate.net/publication/338351514\\_Microencapsulation\\_of\\_vitamin\\_D\\_in\\_protein\\_matrices\\_in\\_vitro\\_release\\_and\\_storage\\_stability](https://www.researchgate.net/publication/338351514_Microencapsulation_of_vitamin_D_in_protein_matrices_in_vitro_release_and_storage_stability) (дата обращения: 20.11.2022). – Текст : электронный.

116. Kim, D., Pertea, G., Trapnell, C., Pimentel, H., Kelley, R., Salzberg, S.L. TopHat2: accurate alignment of transcriptomes in the presence of insertions, deletions and gene fusions / D. Kim, G. Pertea, C. Trapnell, H. Pimentel, R. Kelley, S.L. Salzberg // Genome Biol. - 2013. - № 14(4). – 23618408. - URL: <https://doi.org/10.1186/gb-2013-14-4-r36> (дата обращения: 05.11.2023). – Текст : электронный.

117. Koonrunsesomboon, N., Khatsri, R., Wongchompoo, P., Teekachunhatean, S. The impact of genetic polymorphisms on CYP1A2 activity in humans: a systematic review and meta-analysis / N. Koonrunsesomboon, R. Khatsri, P. Wongchompoo, S. Teekachunhatean // Pharmacogenomics J. – 2017. - № 18. – P. 760–768. – URL: <https://doi.org/10.1038/s41397-017-0011-3> (дата обращения: 05.11.2023). – Текст : электронный.

118. Kreider, R.B., et al. ISSN exercise & sport nutrition review: research & recommendations / R.B. Kreider et al. // J Int Soc Sports Nutr. – 2010. - №7. – 7. - URL:

[https://www.researchgate.net/publication/41561368\\_ISSN\\_Exercise\\_Sport\\_Nutrition\\_Review\\_Research\\_Recommendations](https://www.researchgate.net/publication/41561368_ISSN_Exercise_Sport_Nutrition_Review_Research_Recommendations) (дата обращения: 05.11.2023). – Текст : электронный.

119. Krutulyte, R., Grunert, K., Scholderer, J., Lähteenmäki, L., Hagemann, K.S., Elgaard, P., Nielsen, B., Graverholt, J.P. Perceived fit of different combinations of carriers and functional ingredients and its effect on purchase intention / R., Krutulyte, K., Grunert, J., Scholderer, L., Lähteenmäki, K.S., Hagemann, P., Elgaard, B., Nielsen, J.P. Graverholt // Food Quality and Preference. – 2011. - №22(1). – P. 11-16. - URL: <https://doi.org/10.1016/j.foodqual.2010.06.001> (дата обращения: 09.12.2023). – Текст : электронный.

120. Kwofie, S.K., Adams, J., Broni, E., Enninful, K.S., Agoni, C., Soliman, M.E.S., Wilson, M.D. Artificial Intelligence, Machine Learning, and Big Data for Ebola Virus Drug Discovery / S.K. Kwofie, J. Adams, E. Broni, K.S. Enninful, C. Agoni, M.E.S. Soliman, M.D. Wilson // Pharmaceuticals. – 2023. – 16. - 332. - URL: <https://doi.org/10.3390/ph16030332> (дата обращения: 05.11.2023). – Текст : электронный.

121. La Barbera, F., Verneau, F., Amato, M., Grunert, K. Understanding westerners' disgust for the eating of insects: the role of food neophobia and implicit associations / F. La Barbera, F. Verneau, M. Amato, K. Grunert // Food Qual. Prefer. - 2018. - № 64. - P. 120–125. – URL: [https://www.researchgate.net/publication/320280993\\_Understanding\\_Westerners'\\_disgust\\_for\\_the\\_eating\\_of\\_insects\\_The\\_role\\_of\\_food\\_neophobia\\_and\\_implicit\\_associations](https://www.researchgate.net/publication/320280993_Understanding_Westerners'_disgust_for_the_eating_of_insects_The_role_of_food_neophobia_and_implicit_associations) (дата обращения: 01.11.2023). – Текст : электронный.

122. La Manna, S., Di Natale, C., Florio, D., Marasco, D. Peptides as therapeutic agents for inflammatory - Related diseases / S. La Manna, C. Di Natale,



D. Florio, D. Marasco // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – 19 (9). – 2714. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30208640/> (дата обращения: 17.10.2023). – Текст : электронный.

123. Lorraine, K. Supplement regulation for sports nutrition supplements / K. Lorraine // *J Leg Med.* – 2018. – 38. – P. 271–285. - URL: <https://sci-hub.se/https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/01947648.2018.1473187?scroll=top&needAccess=true> doi: 10.1080/01947648.2018.1473187 (дата обращения: 02.11.2023). – Текст : электронный.

124. Lowe, M. R., Butryn, M. L. Hedonic hunger: a new dimension of appetite? / M. R. Lowe, M. L. Butryn // *Physiol. Behav.* – 2007. - № 91. – P. 432–439. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17531274/> (дата обращения: 17.11.2023). – Текст : электронный.

125. Luis, D.A., Aller, R., Izaola, O., Primo, D., Urdiales, S., Romero, E. Effects of a High-Protein/Low-Carbohydrate Diet versus a Standard Hypocaloric Diet on Weight and Cardiovascular Risk Factors: Role of a Genetic Variation in the Rs9939609 FTO Gene Variant / D.A. Luis, R. Aller, O. Izaola, D. Primo, S. Urdiales, E. Romero // *J. Nutrigenet. Nutr.* – 2015. - №8 – P. 128–136. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26457804/> (дата обращения: 20.11.2023). – Текст : электронный.

126. Luna, S. This title is not intended to diagnose, treat, cure, or prevent any disease: why sports nutrition products should be avoided / S. Luna // *Stanford J Public Health.* – 2018. – 6. – P. 27–30. - URL: <https://ojs.stanford.edu/ojs/index.php/sjph/article/view/1235/1146> (дата обращения: 02.11.2023). – Текст : электронный.

127. Lynch, H., Johnston, C., Wharton, C. Plant-based diets: considerations for environmental impact, protein quality, and exercise performance / H. Lynch, C. Johnston, C. Wharton // *Nutrients.* – 2018. - № 10(12). – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30513704/> (дата обращения: 01.10.2023). – Текст : электронный.

128. Maeda-Yamamoto, M., Ohtani, T. Development of functional agricultural products utilizing the new health claim labeling system in Japan / M. Maeda-Yamamoto, T. Ohtani // *Biosci Biotechnol Biochem.* – 2018. - № 82(4). – P. 554-563. - URL: <https://www.doi.org/10.1080/09168451.2017.1422175> (дата обращения: 07.12.2022). – Текст : электронный.

129. Maeda-Yamamoto, M., Ohtani, T. Food Labeling System and Development of Functional Agricultural Products: Recent Findings of Research Project on Development of Agricultural Products and Foods with Health-Promoting Benefits (NARO) / M. Maeda-Yamamoto, T. Ohtani // *Shokuhin Eiseigaku Zasshi.* -2017. - № 58(2). – P. 65-74. - URL: <https://doi.org/10.3358/shokueishi.58.65> (дата обращения: 09.12.2023). – Текст : электронный.

130. Martínez-Muñoz, C., Rosenberg, E.H., Jakobs, C., Salomons, G.S. Identification, characterization and cloning of SLC6A8C, a novel splice variant of the creatine transporter gene / C., Martínez-Muñoz, E.H., Rosenberg, C., Jakobs, G.S. Salomons // *Gene.* – 2008. - 418(1-2). – P. 53-9. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18515020/> (дата обращения: 07.11.2023). – Текст : электронный.

131. Martirosyan, D., Kanya, H., Nadalet, C. Can functional foods reduce the risk of disease? Advancement of functional food definition and steps to create functional food products / D. Martirosyan, H. Kanya, C. Nadalet // *Functional Food in Health and Disease.* – 2021. - № 11(5). – P. 213-221. - URL: <https://www.doi.org/10.31989/ffhd.v11i5.788> (дата обращения: 09.12.2023). – Текст : электронный.

132. Martirosyan, D.M., Singh, J. A new definition of functional food by FFC: what makes a new definition unique? / D.M. Martirosyan, J. Singh, // *Functional Foods in Health and Disease.* - 2015. - 5(6). - P. 209–223. – URL: [https://www.researchgate.net/publication/290045610\\_A\\_New\\_Definition\\_of\\_Functional\\_Food\\_by\\_FFC\\_What\\_Makes\\_a\\_New\\_Definition\\_Unique](https://www.researchgate.net/publication/290045610_A_New_Definition_of_Functional_Food_by_FFC_What_Makes_a_New_Definition_Unique) (дата обращения: 17.10.2023). – Текст : электронный.

133. Mathers, J.C. Nutrigenomics in the modern era / J.C. Mathers // Proc. Nutr. Soc. - 2017. - № 76(3). - P. 265–275. - URL: <https://doi.org/10.1017/S002966511600080X> (дата обращения: 02.11.2023). – Текст : электронный.

134. Mathers, J.C., Bergmann, M.M., Görman, U. Bioethical considerations for human nutrigenomics / J.C. Mathers, M.M. Bergmann, U. Görman // Annu Rev Nutr. – 2008. – 28. – P. 447-67. - URL: <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.28.061807.155344> (дата обращения: 02.11.2023). – Текст : электронный.

135. Maurya, V.K., Aggarwal, M. A. Phase Inversion Based Nanoemulsion Fabrication Process to Encapsulate Vitamin D<sub>3</sub> for Food Applications / V.K. Maurya, M. A. Aggarwal // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. – 2019. - №190. – P. 88–98. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30923018/> (дата обращения: 20.11.2022). – Текст : электронный.

136. McCabe-Sellers, B.J., Chenard, C.A., Lovera, D., Champagne, C.M., Bogle, M.L., Kaput, J. Readiness of food composition databases and food component analysis systems for nutrigenomics / B.J. McCabe-Sellers, C.A. Chenard, D. Lovera, C.M. Champagne, M.L. Bogle, J. Kaput // Journal of Food Composition and Analysis. – 2019. - № 22. - P. S57–S62. - URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0889157509000738?via%3Dihub> (дата обращения: 03.11.2023). – Текст : электронный.

137. McCall, W., Persky, A.M. Pharmacokinetics of creatine / W. McCall, A.M. Persky // Subcell Biochem. – 2007. – 46. – P. 261-273. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17465020/> (дата обращения: 07.11.2023). – Текст : электронный.

138. McClements, D.J., Öztürk, B. Utilization of Nanotechnology to Improve the Handling, Storage and Biocompatibility of Bioactive Lipids in Food Applications / D.J. McClements, B. Öztürk // Foods. – 2021. - №10. - 365. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33567622/> (дата обращения: 20.11.2022). – Текст : электронный.

139. Medeiros, J.F.P., de Oliveira Borges, M.V., Soares, A.A., et al. The impact of vitamin D supplementation on VDR gene expression and body composition in monozygotic twins: randomized controlled trial / J.F.P. Medeiros, M.V. de Oliveira Borges, A.A. Soares, et al. // *Sci Rep.* – 2020. – 10(1):11943. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32686744/> (дата обращения: 06.05.2023). – Текст : электронный.

140. Mela, D. J. Eating for pleasure or just wanting to eat? Reconsidering sensory hedonic responses as a driver of obesity / D. J. Mela // *Appetite.* - 2006. - № 47. - P. 10–17. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16647788/> (дата обращения: 15.10.2023). – Текст : электронный.

141. Meltzer, D.O., Best, T.J., Zhang, H., Vokes, T., Arora, V., Solway, J. Association of Vitamin D Status and Other Clinical Characteristics With COVID-19 Test Results / D.O. Meltzer, T.J. Best, H. Zhang, T. Vokes, V. Arora, J. Solway // *JAMA Netw Open.* – 2020. - 3(9):e2019722. - URL: <https://www.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.19722> (дата обращения: 17.11.2022). – Текст : электронный.

142. Merritt, D.C., Jamnik, J., El-Sohemy, A. FTO genotype, dietary protein intake, and body weight in a multiethnic population of young adults: a cross-sectional study / D.C. Merritt, J. Jamnik, A. El-Sohemy // *Genes Nutr.* – 2018. - 13:4. - URL: <https://doi.org/10.1186/s12263-018-0593-7> (дата обращения: 10.11.2023). – Текст : электронный.

143. Mitra, S.R., Tan, P.Y., Amini, F. Effect of FTO rs9930506 on obesity and interaction of the gene variants with dietary protein and vitamin E on C-reactive protein levels in multi-ethnic Malaysian adults / S.R. Mitra, P.Y. Tan, F. Amini // *J Hum Nutr Diet.* – 2018. - №31(6). – P. 758-772. - URL: <https://doi.org/10.1111/jhn.12593> (дата обращения: 10.11.2023). – Текст : электронный.

144. Moons, I., Barbarossa, C., Pelsmacker, P.D. The Determinants of the Adoption Intention of Eco-friendly Functional Food in Different Market Segments

/ I. Moons, C. Barbarossa, P.D. Pelsmacker // *Ecological Economics*. – 2018. – 151. – P. 151-161. - URL: <https://doi.org/10.1016/j.ecolecon.2018.05.012> (дата обращения: 09.12.2023). – Текст : электронный.

145. Mortensen, A., Sorensen, I.K., Wilde, C., Dragoni, S., Mullerová, D., Toussaint, O., Zloch, Z., Sgaragli, G., Ovesná, J. Biological models for phytochemical research: from cell to human organism / A. Mortensen, I.K. Sorensen, C. Wilde, S. Dragoni, D. Mullerová, O. Toussaint, Z. Zloch, G. Sgaragli, J. Ovesná // *Br J Nutr*. – 2008. – 99. – E-Suppl. 1. - ES118-26. - URL: <https://doi.org/10.1017/S0007114508965806> (дата обращения: 02.11.2023). – Текст : электронный.

146. Moss, J.W.E., Davies, T.S., Garaiova, I., Plummer, S.F., Michael, D.R., Ramji, D.P. A Unique Combination of Nutritionally Active Ingredients Can Prevent Several Key Processes Associated with Atherosclerosis In Vitro / J.W.E. Moss, T.S. Davies, I. Garaiova, S.F. Plummer, D.R. Michael, D.P. Ramji // *PLoS*. - 2016. - 11(3). - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26950833/> (дата обращения: 05.11.2023). – Текст : электронный.

147. Motilva, M.J., Serra, A., Rubió, L. Nutrikinetic studies of food bioactive compounds: from in vitro to in vivo approaches / M.J. Motilva, A. Serra, L. Rubió // *Int J Food Sci Nutr*. – 2015. – 66. – Suppl. 1. - S41-52. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26241011/> (дата обращения: 02.11.2023). – Текст : электронный.

148. Mullins, V.A., Bresette, W., Johnstone, L., Hallmark, B., Chilton, F.H. Genomics in Personalized Nutrition: Can You “Eat for Your Genes”? / V.A. Mullins, W. Bresette, L. Johnstone, B. Hallmark, F.H. Chilton // *Nutrients*. – 2020. - № 12 (10). - e3118. - URL: <https://doi.org/10.3390/nu12103118> (дата обращения: 02.11.2023). – Текст : электронный.

149. Naclerio, F., Larumbe-Zabala, E. Effects of whey protein alone or as part of a multi-ingredient formulation on strength, fat-free mass, or lean body mass in resistance-trained individuals: a meta-analysis / F. Naclerio, E. Larumbe-Zabala

// Sports Med. – 2016. – 46. – P. 125–137. - URL: <https://doi.org/10.1007/s40279-015-0403-y> (дата обращения: 10.11.2023). – Текст : электронный.

150. Nicolotti, L., Mall, V., Schieberle, P. Characterization of key aroma compounds in a commercial rum and an australian red wine by means of a new sensomics-based expert system (sebes)-an approach to use artificial intelligence in determining food odor codes / L. Nicolotti, V. Mall, P. Schieberle // J. Agric. Food Chem. – 2019. - № 67. - P. 4011–4022. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30879302/> (дата обращения: 16.10.2023). – Текст : электронный.

151. Nieman, D.C., Henson, D.A., McMahon, M., Wrieden, J.L., Davis, J.M., Murphy, E.A., Gross, S.J., McAnulty, L.S., Dumke, C.L. Beta-glucan, immune function, and upper respiratory tract infections in athletes / D.C. Nieman, D.A. Henson, M. McMahon, J.L. Wrieden, J.M. Davis, E.A. Murphy, S.J. Gross, L.S. McAnulty, C.L. Dumke // Medicine & Science in Sports & Exercise. - 2008. - № 40(8). - P. 1463-1471. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18614945/> (дата обращения: 17.11.2022). – Текст : электронный.

152. Nikolic, M., Sustersic, T., Filipovic, N. In vitro Models and On-Chip Systems: Biomaterial Interaction Studies With Tissues Generated Using Lung Epithelial and Liver Metabolic Cell Lines / M. Nikolic, T. Sustersic, N. Filipovic // Front. Bioeng. Biotechnol. - 2018. - 6:120. - URL: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2018.00120> (дата обращения: 02.11.2023). – Текст : электронный.

153. Omara, I.I., Pender, C.M., White, M.B., Dalloul, R.A. The Modulating Effect of Dietary Beta-Glucan Supplementation on Expression of Immune Response Genes of Broilers during a Coccidiosis Challenge / I.I. Omara, C.M. Pender, M.B. White, R.A. Dalloul // Animals. – 2021. - № 11. - 159. - URL: <https://doi.org/10.3390/ani11010159> (дата обращения: 11.06.2023). – Текст : электронный.

154. Pandita, D., Pandita, A. Omics Technology for the Promotion of Nutraceuticals and Functional Foods / D. Pandita, A. Pandita // *Front. Physiol.* – 2022. – 13. - 817247. - URL: <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.817247> (дата обращения: 02.11.2023). – Текст : электронный.

155. Park, S.J., Garcia, C.V., Shin, G.H., Kim, J.T. Development of nanostructured lipid carriers for the encapsulation and controlled release of vitamin D<sub>3</sub> / S.J. Park, C.V. Garcia, G.H. Shin, J.T. Kim // *Food Chem.* – 2017. – №225. – P. 213–219. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28193417/> (дата обращения: 20.11.2022). – Текст : электронный.

156. Perry, R. A., Mallan, K. M., Коо, J., Mauch, C. E., Daniels, L. A., Magarey, A.M. Food neophobia and its association with diet quality and weight in children aged 24 months: a cross sectional study / R. A. Perry, K. M. Mallan, J. Коо, C. E. Mauch, L. A. Daniels, A.M. Magarey // *Int. J. Behav. Nutr. Phys.* – 2015. - Act.12:13. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25889280/> (дата обращения: 17.10.2023). – Текст : электронный.

157. Plasek, B., Temesi, Á. The credibility of the effects of functional food products and consumers' willingness to purchase/willingness to pay- review / B. Plasek, Á. Temesi // *Appetite.* – 2019. - 143: 104398. - URL:<https://doi.org/10.1016/j.appet.2019.104398> (дата обращения: 09.12.2023). – Текст : электронный.

158. Qin, G., Dong, Z., Zeng, P., Liu, M., Liao, X. Association of vitamin D receptor BsmI gene polymorphism with risk of osteoporosis: a meta-analysis of 41 studies / G. Qin, Z. Dong, P. Zeng, M. Liu, X. Liao // *Mol Biol Rep.* – 2013. - № 40(1). – P. 497-506. - URL: <https://doi.org/10.1007/s11033-012-2086-x> (дата обращения: 16.06.2023). – Текст : электронный.

159. Rawson, E.S., Volek, J.S. Effects of creatine supplementation and resistance training on muscle strength and weightlifting performance / E.S. Rawson, J.S. Volek // *J Strength Cond Res.* – 2003. – 17. – P. 822–831. - URL: [https://www.researchgate.net/publication/6727939\\_Effects\\_of\\_Creatine\\_Suppleme](https://www.researchgate.net/publication/6727939_Effects_of_Creatine_Suppleme)

ntation\_and\_Resistance\_Training\_on\_Muscle\_Strength\_and\_Weightlifting\_Performance (дата обращения: 05.11.2023). – Текст : электронный.

160. Rein, D., Ternes, P., Demin, R., Gierke, J., Helgason, T., Schön, C. Artificial Intelligence Identified Peptides Modulate Inflammation in Healthy Adults / D. Rein, P. Ternes, R. Demin, J. Gierke, T. Helgason, C. Schön // Food Funct. – 2019. - 10 (9). – P. 6030–6041. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31483433/> (дата обращения: 17.10.2023). – Текст : электронный.

161. Rhodes, R., Janssen, I., Bredin, S.S., Warburton, D. Physical activity: health impact, prevalence, correlates and intervention / R. Rhodes, I. Janssen, S.S. Bredin, D. Warburton // Psychol Health. – 2017. – 32. – P. 942–975. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28554222/> (дата обращения: 19.10.2023). – Текст : электронный.

162. Roberts, C.K., Barnard, R.J. Effects of exercise and diet on chronic disease / C.K. Roberts, R.J. Barnard // J Appl Physiol. – 2005. – 98. – P. 3–30. - URL: <https://wp.ufpel.edu.br/obesidadediabetes/files/2013/10/Effects-of-exercise-and-diet-on-chronic-disease.pdf> (дата обращения: 19.10.2023). – Текст : электронный.

163. Rockenfeller, P., Madeo, F. Ageing and eating / P. Rockenfeller, F. Madeo, // Biochim. Biophys. – 2010. - Acta 1803. - P. 499–506. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20079384/> (дата обращения: 15.10.2023). – Текст : электронный.

164. Ron, N., Zimet, P., Bargarum, J., Livney, Y. Beta-lactoglobulin–polysaccharide complexes as nanovehicles for hydrophobic nutraceuticals in non-fat foods and clear beverages / N. Ron, P. Zimet, J. Bargarum, Y. Livney // J. Dairy Int. 2010. - №20 (10). – P. 686-693. - URL: [https://www.researchgate.net/publication/223853484\\_Beta-lactoglobulin-polysaccharide\\_complexes\\_as\\_nanovehicles\\_for\\_hydrophobic\\_nutraceuticals\\_in\\_non-fat\\_foods\\_and\\_clear\\_beverages](https://www.researchgate.net/publication/223853484_Beta-lactoglobulin-polysaccharide_complexes_as_nanovehicles_for_hydrophobic_nutraceuticals_in_non-fat_foods_and_clear_beverages) (дата обращения: 20.11.2022). – Текст : электронный.



165. Rosenberg, E.H., Martínez Muñoz, C., Betsalel, O.T., van Dooren, S.J., Fernandez, M., Jakobs, C., deGrauw, T.J., Kleefstra, T., Schwartz, C.E., Salomons, G.S. Functional characterization of missense variants in the creatine transporter gene (SLC6A8): improved diagnostic application / E.H. Rosenberg, C. Martínez Muñoz, O.T. Betsalel, S.J. van Dooren, M. Fernandez, C. Jakobs, T.J. deGrauw, T. Kleefstra, C.E. Schwartz, G.S. Salomons // *Hum Mutat.* – 2007. №28(9). – P.890-6. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17465020/> (дата обращения: 07.11.2023). – Текст : электронный.

166. Rustad, T.R., Roberts, D.M., Liao, R.P., Sherman, D.R. Isolation of mycobacterial RNA / T.R. Rustad, D.M. Roberts, R.P. Liao, D.R. Sherman // *Methods Mol. Biol.* - 2009. - № 465. - P. 13–21. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20560069/> (дата обращения: 05.11.2023). – Текст : электронный.

167. Sahani, S., Sharma, Y.C. Advancements in applications of nanotechnology in global food industry / S. Sahani, Y.C. Sharma // *Food Chem.* – 2021. – 342:128318. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33189478/> (дата обращения: 20.11.2022). – Текст : электронный.

168. Samadi, F.K., Shahidi, F., Salehpour, M. Effects of prolonged whey protein supplementation and resistance training on the gene expression of IGF-1 and gastrocnemius muscle weight in young male Wistar rats / F.K. Samadi, F. Shahidi, M. Salehpour // *Journal of Exercise & Organ Cross Talk.* – 2023. - №3 (3). – P. 124-131. - URL: <https://doi.org/10.22122/jeoct.2023.409506.1088> (дата обращения: 06.05.2023). – Текст : электронный.

169. Schaffer, M., Schaffer, P.M., Bar-Sela, G. An Update on Curcuma as a Functional Food in the Control of Cancer and Inflammation / M. Schaffer, P.M. Schaffer, G. Bar-Sela // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 2015. -18(6). – P. 605–611. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26418821/> (дата обращения: 17.10.2023). – Текст : электронный.

170. Schoch, R.D., Willoughby, D., Greenwood, M. The regulation and expression of the creatine transporter: a brief review of creatine supplementation in humans and animals / R.D. Schoch, D. Willoughby, M. Greenwood // *J. Int. Soc. Sports Nutr.* – 2006. – 3. – P. 60–66. – URL: <https://jissn.biomedcentral.com/articles/10.1186/1550-2783-3-1-60> (дата обращения: 07.11.2023). – Текст : электронный.

171. Schvartzman, J.M., Thompson, C.B., Finley, L. Metabolic regulation of chromatin modifications and gene expression / J.M. Schvartzman, C.B. Thompson, L. Finley // *J. Cell. Biol.* - 2018. - № 217 (7). - P. 2247–2259. - URL: <https://doi.org/10.1083/jcb.201803061> (дата обращения: 03.11.2023). – Текст : электронный.

172. Sikalidis, A.K. From food for survival to food for personalized optimal health: a historical perspective of how food and nutrition gave rise to nutrigenomics / A.K. Sikalidis // *J Am Coll Nutr.* – 2019. - №38 (1). – P. 84–95. - URL: <https://doi.org/10.1080/07315724.2018.1481797> (дата обращения: 02.11.2023). – Текст : электронный.

173. Siró, I., Kápolna, E., Kápolna, B., Lugasi, A. Functional food. Product development, marketing and consumer acceptance-a review / I. Siró, E. Kápolna, B. Kápolna, A. Lugasi // *Appetite* 51. - 2005. – P. 456–467. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18582508/> (дата обращения: 19.10.2023). – Текст : электронный.

174. Smith, J., Charter, E. Functional Food Product Development / J. Smith, E. Charter, // USA: John Wiley & Sons. - 2010. – P. 536. – Текст : непосредственный.

175. Smyth, G.K. Limma: Linear models for microarray data. Bioinformatics and Computational Biology Solutions Using R and Bioconductor / G.K. Smyth // *Statistics for Biology and Health.* - 2005. - P. 397-420. - URL: [http://dx.doi.org/10.1007/0-387-29362-0\\_23](http://dx.doi.org/10.1007/0-387-29362-0_23) (дата обращения: 05.11.2023). – Текст : электронный.

176. Snow, R.J., Murphy, R.M. Creatine and the creatine transporter: a review / R.J. Snow, R.M. Murphy // *Mol.Cell Biochem.* – 2001. – 224. – P. 169–181. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11693194/> (дата обращения: 07.11.2023). – Текст : электронный.

177. Sun, J., Zhou, W. B., Huang, D. J., Fuh, J. Y. H., Hong, G. S. An overview of 3d printing technologies for food fabrication / J. Sun, W. B. Zhou, D. J. Huang, J. Y. H. Fuh, G. S. Hong // *Food Bioprocess Technol.* – 2015. - №8. – P. 1605–1615. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11947-015-1528-6> (дата обращения: 17.10.2023). – Текст : электронный.

178. Sun, X., Acquah, C., Aluko, R.E., Udenigwe, C.C. Considering Food Matrix and Gastrointestinal Effects in Enhancing Bioactive Peptide Absorption and Bioavailability / X. Sun, C. Acquah, R.E. Aluko, C.C. Udenigwe // *J. Funct. Foods* 2020. – 64. – 103680. – URL: [https://www.researchgate.net/publication/337367875\\_Considering\\_food\\_matrix\\_and\\_gastrointestinal\\_effects\\_in\\_enhancing\\_bioactive\\_peptide\\_absorption\\_and\\_bioavailability](https://www.researchgate.net/publication/337367875_Considering_food_matrix_and_gastrointestinal_effects_in_enhancing_bioactive_peptide_absorption_and_bioavailability) (дата обращения: 19.10.2023). – Текст : электронный.

179. Supachaturat, S., Pichyangkura, R., Chandrachai, A., Pentrakoon, D. Perspective on functional food commercialization in Thailand / S., Supachaturat, R., Pichyangkura, A., Chandrachai, D. Pentrakoon // *International Food Research Journal.* – 2017. - №24(4). – P. 1374-1382. - URL: [https://www.researchgate.net/publication/319494101\\_Perspective\\_on\\_functional\\_food\\_commercialization\\_in\\_Thailand](https://www.researchgate.net/publication/319494101_Perspective_on_functional_food_commercialization_in_Thailand) (дата обращения: 09.12.2023). – Текст : электронный.

180. Syrotuik, D.G., Bell, G.J. Acute creatine monohydrate supplementation: a descriptive physiological profile of responders vs. nonresponders / D.G. Syrotuik, G.J. Bell // *J Strength Cond Res.* – 2004. – 18. – P. 610–617. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15320650/> (дата обращения: 05.11.2023). – Текст : электронный.

181. Tarnopolsky, M.A. Creatine as a therapeutic strategy for myopathies / M.A. Tarnopolsky // *Amino Acids*. – 2011. – 40. – P. 1397–1407. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21399918/> (дата обращения: 05.11.2023). – Текст : электронный.

182. Temesi, Á., Bascó, Á., Grunert, K., Lakner, Z. Perceived Correspondence of Health Effects as a New Determinant Influencing Purchase Intention for Functional Food / Á. Temesi, Á. Bascó, K. Grunert, Z. Lakner // *Nutrients*. – 2019. - №11(4). - 740. - URL: <https://doi.org/10.3390/nu11040740> (дата обращения: 09.12.2023). – Текст : электронный.

183. Temova, R.Z., Pislár, M., Kristl, A., Roskar, R. Comprehensive stability study of vitamin D<sub>3</sub> in aqueous solutions and liquid commercial products / R.Z. Temova, M. Pislár, A. Kristl, R. Roskar // *Pharmaceutics*. – 2021. -№ 13(5). - 617. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33922975/> (дата обращения: 07.12.2022). – Текст : электронный.

184. Teng, Z., Luo, Y., Wang, Q. Carboxymethyl chitosan-soy protein complex nanoparticles for the encapsulation and controlled release of vitamin D<sub>3</sub> / Z., Teng, Y., Luo, Q. Wang // *Food Chemistry*. – 2013. – 141. – P. 524-532. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23768389/> (дата обращения: 07.12.2022). – Текст : электронный.

185. Udenigwe, C.C., Fogliano, V. Food Matrix Interaction and Bioavailability of Bioactive Peptides: Two Faces of the Same Coin? / C.C. Udenigwe, V. Fogliano // *J. Funct. Foods*. – 2017. – 35. - P. 9–12. - URL: [https://www.researchgate.net/publication/316789049\\_Food\\_matrix\\_interaction\\_and\\_bioavailability\\_of\\_bioactive\\_peptides\\_Two\\_faces\\_of\\_the\\_same\\_coin](https://www.researchgate.net/publication/316789049_Food_matrix_interaction_and_bioavailability_of_bioactive_peptides_Two_faces_of_the_same_coin) (дата обращения: 19.10.2023). – Текст : электронный.

186. Utkina, A. S. Nutrigenomics as a tool for optimizing the composition of specialized food products by the efficiency criterion / A. S. Utkina, V. P. Karagodin // *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, Krasnoyarsk, 18–20 ноября 2020 года / Krasnoyarsk Science and Technology City

Hall. Vol. Volume 677. – Krasnoyarsk, Russian Federation: IOP Publishing Ltd, 2021. – P. 42050. – DOI 10.1088/1755-1315/677/4/042050. – Текст : непосредственный.

187. Utkina, A.S., Karagodin, V.P. Opportunities of Digital Technologies as a Tool for Improving and Personalizing Specialized Nutrition / A.S. Utkina, V.P. Karagodin // NID 2020. – 2021. - SHS Web of Conferences 93. – 04013. - URL: [https://www.shs-conferences.org/articles/shsconf/pdf/2021/04/shsconf\\_nid2020\\_04013.pdf](https://www.shs-conferences.org/articles/shsconf/pdf/2021/04/shsconf_nid2020_04013.pdf) (дата обращения: 09.02.2022). – Текст : электронный.

188. Vadapalli, S., Abdelhalim, H., Zeeshan, S., Ahmed, Z. Artificial intelligence and machine learning approaches using gene expression and variant data for personalized medicine / S. Vadapalli, H. Abdelhalim, S. Zeeshan, Z. Ahmed // Brief Bioinform. – 2022. - 23(5). - bbac191. - URL: <https://doi.org/10.1093/bib/bbac191> (дата обращения: 05.11.2023). – Текст : электронный.

189. Valls, J. et al. Prospects of Functional Foods/Nutraceuticals and Markets. / J. Valls, et al. // Natural Products. – 2013. – P. 2491-2525. - URL: [https://doi.org/10.1007/978-3-642-22144-6\\_67](https://doi.org/10.1007/978-3-642-22144-6_67) (дата обращения: 09.12.2023). – Текст : электронный.

190. Valoppi, F., Agustin, M., Abik, F., Morais de Carvalho, D., Sithole, J., Bhattarai, M., Varis, J.J., Arzami, A.N.A.B., Pulkkinen, E., Mikkonen, K.S. Insight on Current Advances in Food Science and Technology for Feeding the World Population / F. Valoppi, M. Agustin, F. Abik, D. Morais de Carvalho, J. Sithole, M. Bhattarai, J.J. Varis, A.N.A.B. Arzami, E. Pulkkinen, K.S. Mikkonen // Front. Sustain. Food Syst. - 2015. - № 5. – URL: <https://cris.vtt.fi/en/publications/insight-on-current-advances-in-food-science-and-technology-for-fe> (дата обращения: 15.10.2023). – Текст : электронный.

191. Van Huis, A., Oonincx, D. G. A. B. The environmental sustainability of insects as food and feed / A. Van Huis, D. G. A. B. Oonincx // A review. Agron.

Sustain. – 2017. - Dev. 37, 43. – URL: [https://www.researchgate.net/publication/319860760\\_The\\_environmental\\_sustainability\\_of\\_insects\\_as\\_food\\_and\\_feed\\_A\\_review](https://www.researchgate.net/publication/319860760_The_environmental_sustainability_of_insects_as_food_and_feed_A_review) (дата обращения: 01.11.2023). – Текст : электронный.

192. Van Kleef, E., Van Trijp, H.C., Luning, P. Functional foods: health claim-food product compatibility and the impact of health claim framing on consumer evaluation / E. Van Kleef, H.C. Van Trijp, P. Luning // *Appetite*. – 2005. - № 44(3). – P. 299-308. - URL: <https://www.doi.org/10.1016/j.appet.2005.01.009> (дата обращения: 07.12.2022). – Текст : электронный.

193. Van Steenwijk, H.P., Bast, A., de Boer, A. Immunomodulating Effects of Fungal Beta-Glucans: From Traditional Use to Medicine / H.P. Van Steenwijk, A. Bast, A. de Boer // *Nutrients*. – 2021. – 13. - 1333. - URL: <https://doi.org/10.3390/nu13041333> (дата обращения: 11.06.2023). – Текст : электронный.

194. Vetvicka, V., Vetvickova J. Glucans and Cancer: Comparison of Commercially Available  $\beta$ -glucans - Part IV / V. Vetvicka, J. Vetvickova // *Anticancer Research*. - 2018. - № 38(3). – P. 327-1333. - URL: [https://www.researchgate.net/publication/323523231\\_Glucans\\_and\\_Cancer\\_Comparison\\_of\\_Commercially\\_Available\\_b-glucans\\_-\\_Part\\_IV](https://www.researchgate.net/publication/323523231_Glucans_and_Cancer_Comparison_of_Commercially_Available_b-glucans_-_Part_IV) (дата обращения: 12.12.2022). – Текст : электронный.

195. Vetvicka, V., Vetvickova, J. Comparison of immunological effects of commercially available beta-glucans: part III. / V. Vetvicka, J. Vetvickova // *Int Clin Pathol J*. – 2016. - №2(4). – P. 78–83. - URL: <https://doi.org/10.15406/icpjl.2016.02.00046> (дата обращения: 11.06.2023). – Текст : электронный.

196. Vieira, E.F., Souza, S. Formulation Strategies for Improving the Stability and Bioavailability of Vitamin D-Fortified Beverages: A Review / E.F. Vieira, S. Souza // *Foods*. – 2022. - №11(6). - 847. - URL:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35327269/> (дата обращения: 20.11.2022). – Текст : электронный.

197. Wang, M., Zhong, J.M., Wang, H., Zhao, M., Gong, W.W., et. al. Breakfast consumption and its associations with health-related behaviors among school-aged millennial: A cross-sectional study in Zhejiang Province, China / M. Wang, J.M. Zhong, H. Wang, M. Zhao, W.W. Gong, et. al. // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2016. – 13. – 761. – URL: <https://www.semanticscholar.org/paper/Breakfast-Consumption-and-Its-Associations-with-A-Wang-Zhong/c2c34bd14043136b1b2f6da4ee85e7f6c0ee2cc4> (дата обращения: 07.12.2022). – Текст : электронный.

198. Wang, Q. J., Mielby, L. A., Junge, J. Y., Bertelsen, A. S., Kidmose, U., Spence, C., et al. The role of intrinsic and extrinsic sensory factors in sweetness perception of food and beverages: a review / Q. J. Wang, L. A. Mielby, J. Y. Junge, A. S. Bertelsen, U. Kidmose, C. Spence, et al. // *Foods*. - 2019. - № 8. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31208021/> (дата обращения: 15.10.2023). – Текст : электронный.

199. Wang, Z., Gerstein, M., Snyder, M. RNA-Seq: a revolutionary tool for transcriptomics / Z. Wang, M. Gerstein, M. Snyder // *Nat Rev Genet : journal*. - 2009. - No. 1. - P. 57—63. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19015660/> (дата обращения: 05.11.2023). – Текст : электронный.

200. Wei, J.C., Chang, W.C., Mushiroda, T. Editorial: Big Data, Pharmacogenomics and Real-World Research in Pharmacology / J.C. Wei, W.C. Chang, T. Mushiroda, // *Front Pharmacol*. – 2020. - 11:1239. - URL: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01239> (дата обращения: 16.06.2023). – Текст : электронный.

201. Wilentzik, M.R., Gat-Viks I. Exploring Neural Networks and Related Visualization Techniques in Gene Expression Data / M.R. Wilentzik, I. Gat-Viks // *Front. Genet*. – 2020. – 11. - 402. - URL: <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00402> (дата обращения: 05.11.2023). – Текст : электронный.

202. Womack, C.J., Saunders, M.J., Bechtel, M.K., Bolton, D.J., Martin, M., Luden, N.D., et al The influence of a CYP1A2 polymorphism on the ergogenic effects of caffeine / C.J. Womack, M.J. Saunders, M.K. Bechtel, D.J. Bolton, M. Martin, N.D. Luden, et al // J. Int. Soc. Sports. Nutr. – 2012. - №9. – 7. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22420682/> (дата обращения: 05.11.2023). – Текст : электронный.

203. Wu, D., Lewis, E.D., Pae, M., Meydani, S.N. Nutritional modulation of immune function: Analysis of evidence, mechanisms, and clinical relevance / D. Wu, E.D. Lewis, M. Pae, S.N. Meydani // Front. Immunol. – 2019. – 10. - P. 1–19. - URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.03160/full> (дата обращения: 17.10.2023). – Текст : электронный.

204. Xiang, C., Gao, J., Ye, H., Ren, G., Ma, X., Xie, H., Fang, S., Lei, Q., Fang, W. Development of Ovalbumin-Pectin Nanocomplexes for Vitamin D3 Encapsulation: Enhanced Storage Stability and Sustained Release in Simulated Gastrointestinal Digestion / C. Xiang, J. Gao, H. Ye, G. Ren, X. Ma, H. Xie, S. Fang, Q. Lei, W. Fang // Food Hydrocoll. – 2020. - 106(5):105926. - URL: [https://www.researchgate.net/publication/340597427\\_Development\\_of\\_ovalbumin\\_pectin\\_nanocomplexes\\_for\\_vitamin\\_D3\\_encapsulation\\_Enhanced\\_storage\\_stability\\_and\\_sustained\\_release\\_in\\_simulated\\_gastrointestinal\\_digestion](https://www.researchgate.net/publication/340597427_Development_of_ovalbumin_pectin_nanocomplexes_for_vitamin_D3_encapsulation_Enhanced_storage_stability_and_sustained_release_in_simulated_gastrointestinal_digestion) (дата обращения: 07.12.2022). – Текст : электронный.

205. Xu, M., Wang, J., Zhu, L. The qualitative and quantitative assessment of tea quality based on e-nose, e-tongue and e-eye combined with chemometrics / M. Xu, J. Wang, L. Zhu // Food Chem. – 2019. - № 289. – P. 482–489. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30955639/> (дата обращения: 15.10.2023). – Текст : электронный.

206. Yang, A., Palmer, A.A., de Wit, H. Genetics of caffeine consumption and responses to caffeine / A. Yang, A.A. Palmer, H. de Wit // Psychopharmacology



(Berl) – 2010. - №211. – P. 245–57. - URL: <https://doi.org/10.1007/s00213-010-1900-1> (дата обращения: 05.11.2023). – Текст : электронный.

207. Yang, X., Kui, L., Tang, M., Li, D., Wei, K., Chen, W., Miao, J., Dong, Y. High-Throughput Transcriptome Profiling in Drug and Biomarker Discovery / X. Yang, L. Kui, M. Tang, D. Li, K. Wei, W. Chen, J. Miao, Y. Dong // *Front. Genet.* -2020. - №11. - 19. - URL: <http://dx.doi.org/10.3389/fgene.2020.00019> (дата обращения: 11.06.2023). – Текст : электронный.

208. Yoneshiro, T., Kataoka, N., Walejko, J.M., Ikeda, K., Brown, Z., Yoneshiro, M., Crown, S.B., Osawa, T., Sakai, J., McGarrah, R.W., White, P.J., Nakamura, K., Kajimura, S. Metabolic flexibility via mitochondrial BCAA carrier SLC25A44 is required for optimal fever / T. Yoneshiro, N. Kataoka, J.M. Walejko, K. Ikeda, Z. Brown, M. Yoneshiro, S.B. Crown, T. Osawa, J. Sakai, R.W. McGarrah, P.J. White, K. Nakamura, S. Kajimura // *Elife.* – 2021. - 10:e66865. – URL: <https://doi.org/10.7554/eLife.66865> (дата обращения: 06.05.2023). – Текст : электронный.

209. Yoneshiro, T., Wang, Q., Tajima, K., Matsushita, M., et. al. BCAA catabolism in brown fat controls energy homeostasis through SLC25A44 / T. Yoneshiro, Q. Wang, K. Tajima, M. Matsushita, et. al. // *Nature.* – 2019. - 572(7771)/ - P. 614-619. - URL: <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1503-x> (дата обращения: 10.11.2023). – Текст : электронный.

210. Zhang, S., Zeng, X., Ren, M. et al. Novel metabolic and physiological functions of branched chain amino acids: a review / S. Zhang, X. Zeng, M. Ren, et al. // *J Animal Sci Biotechnol.* – 2017. - №8. – 10. – URL: <https://doi.org/10.1186/s40104-016-0139-z> (дата обращения: 06.05.2023). – Текст : электронный.

**Приложение А**  
**(обязательное)**  
**Акт внедрения**



Общество с ограниченной ответственностью  
**НПКФ «Декост»**

ИНН 7721220333/ КПП 772101001  
 ОГРН 1037739227371  
 ОКПО 56529037  
 ОКАТО 45290554000

Россия  
 109431, г. Москва, ул. Привольная,  
 д. 57, корп. 1, эт. 1, комн. 2  
 Тел.: +7 (495) 984-74-97  
 Эл. почта: [sales@dekost.ru](mailto:sales@dekost.ru)  
 Сайт: [www.dekost.ru](http://www.dekost.ru)



**«УТВЕРЖДАЮ»**  
 Генеральный директор  
 ООО НПКФ «Декост»  
 Бабенко П.П.  
 «22» декабря 2023 г.

**АКТ**

о внедрении результатов диссертационной работы  
 Уткиной А.С. на тему «Разработка методических подходов к  
 проектированию специализированных пищевых продуктов с помощью  
 нутригеномики и продвижению их на потребительский рынок»

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе председателя комиссии – генерального директора Бабенко П.П. и членов комиссии – заместителя директора по техническим вопросам Бабенко А.П. и специалиста по качеству Талыковой О.П., составили настоящий акт о том, что результаты диссертационного исследования ассистента кафедры товарной экспертизы и таможенного дела ФГБОУ ВО «Российский экономический университет имени Г.В. Плеханова» Уткиной Александры Сергеевны на соискание ученой степени кандидата технических наук по специальности «4.3.3 – Пищевые системы» используются в коммерческой деятельности ООО НПКФ «Декост» для оптимизации рецептуры специализированных пищевых продуктов на основе растительного сырья за счет включения в их состав функциональных ингредиентов, отобранных в соответствии с разработанным в диссертации алгоритмом. Применение результатов исследования позволяет повысить качество производимой компанией продукции.

**Председатель комиссии:**

Генеральный директор ООО НПКФ «Декост»  д.х.н. Бабенко П.П.

**Члены комиссии:**

Заместитель директора по  
 техническим вопросам



к.т.н. Бабенко А.П.

Специалист по качеству



Талыкова О.П.