



## ВЛИЯНИЕ РЕСВЕРАТРОЛА НА РАЗВИТИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У КРЫС, ПОЛУЧАВШИХ ВЫСОКОЖИРОВОЙ ВЫСОКОФРУКТОЗНЫЙ РАЦИОН

Н.В. Трусов\*, А.С. Балакина, К.В. Мжельская, Н.С. Никитин, И.В. Аксенов,  
Г.В. Гусева, В.А. Тутельян

ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»  
109240, Российская Федерация, Москва, Устьинский пр-д, 2/14

Многие исследования указывают на способность полифенола ресвератрола (РЕС) оказывать благотворное влияние на заболевания печени, в т. ч. на неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП). Липогенез *de novo* в печени рассматривается как один из возможных молекулярных механизмов развития ожирения и НАЖБП. Целью данной работы было изучение влияния РЕС на развитие НАЖБП и оценка экспрессии генов ключевых ферментов углеводного и липидного обмена у крыс, получавших рацион с высоким содержанием жира и фруктозы (ВЖВФР). В течение 10 недель контрольная группа крыс-самцов Wistar получала стандартный рацион и воду; три опытные группы — ВЖВФР. Крысы 2-й и 3-й опытных групп получали РЕС в суточной дозе 10 и 100 мг/кг массы тела соответственно. Проводили гистологическое исследование печени и изучали экспрессию генов ферментов углеводного (*Khk*, *Gck*, *Pklr*) и липидного (*Acaca*, *Fasn*, *Scd*) обмена, а также факторов транскрипции (*Mlxipl*, *Srebf1*, *Ppara*). Потребление ВЖВФР приводило к развитию НАЖБП, что сопровождалось увеличением экспрессии гена *Gck*, снижением — *Pklr*; *Acaca*, *Fasn*, *Scd*. РЕС в обеих дозах не оказал влияния на развитие НАЖБП, а также на экспрессию изучаемых генов.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), ресвератрол, ферменты углеводного и липидного обмена, экспрессия генов

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** работа выполнена за счёт средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках программы фундаментальных научных исследований (тема Минобрнауки РФ № 0529-2019-0058).

**Для цитирования:** Трусов Н.В., Балакина А.С., Мжельская К.В., Никитин Н.С., Аксенов И.В., Гусева Г.В., Тутельян В.А. Влияние ресвератрола на развитие неалкогольной жировой болезни печени у крыс, получавших высокожировой высокофруктозный рацион. *Биомедицина*. 2024;20(3E):221–228.

<https://doi.org/10.33647/2713-0428-20-3E-221-228>

Поступила 08.08.2024

Принята после доработки 26.08.2024

Опубликована 01.11.2024

## EFFECT OF RESVERATROL ON THE DEVELOPMENT OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN RATS FED ON HIGH-FAT HIGH-FRUCTOSE DIET

Nikita V. Trusov\*, Anastasia S. Balakina, Kristina V. Mzhelskaya, Nikolay S. Nikitin,  
Ilya V. Aksenov, Galina V. Guseva, Victor A. Tutelyan

Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety  
109240, Russian Federation, Moscow, Ustinsky Passage, 2/14

The beneficial effect of polyphenol resveratrol (RES) on liver diseases, including non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), has been reported in numerous studies. *De novo* lipogenesis in the liver is considered as one of the possible molecular mechanisms for the development of obesity and NAFLD. This work aimed to study the effect of RES on the development of NAFLD and to evaluate the expression of carbohydrate and lipid metabolic key enzymes genes in rats fed on a high-fat high-fructose diet (HFHFrD). For 10 weeks, the control group of Wistar male rats received a standard diet and water; three experimental groups were fed on HFHFrD. The rats in the 2nd and 3rd experimental groups received RES at a daily dose of 10 and 100 mg/kg body weight, respectively. A histological examination of the liver was carried out and the expression of carbohydrate (*Khk*, *Gck*, *Pklr*) and lipid (*Acaca*, *Fasn*, *Scd*) metabolizing enzymes and transcription factors (*Mlxipl*, *Srebf1*, *Ppara*) genes was studied. The consumption of HFHFrD led to the development of NAFLD, accompanied by an increase in *Gck* gene expression, a decrease in *Pklr*, *Acaca*, *Fasn*, *Scd*. RES in both doses had no effect on the development of NAFLD, as well as on the expression of the studied genes.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), resveratrol, carbohydrate and lipid metabolizing enzymes, gene expression

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**Funding:** this work was carried out as part of a state assignment within the framework of the Basic Scientific Research Program (topic of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation No. 0529-2019-0058).

**For citation:** Trusov N.V., Balakina A.S., Mzhelskaya K.V., Nikitin N.S., Aksenov I.V., Guseva G.V., Tute-lyan V.A. Effect of Resveratrol on the Development of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Rats Fed on High-Fat High-Fructose Diet. *Journal Biomed.* 2024;20(3E):221–228. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-20-3E-221-228>

Submitted 08.08.2024

Revised 26.08.2024

Published 01.11.2024

## Введение

Малоподвижный образ жизни и значительное увеличение в рационе населения насыщенных жиров и простых углеводов сопровождается в последние десятилетия существенным ростом распространённости неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), которая характеризуется развитием гепатостеатоза, фиброза, внутрилобулярного (лобулярного) воспаления и баллонной дистрофии гепатоцитов. Липогенез *de novo* в печени рассматривается как один из возможных молекулярных механизмов развития ожирения и НАЖБП. Он связан с ферментами ацетил-КоА карбоксилазой, синтазой жирных кислот и стеароил-КоА десатуразой, катализирующими переход ацетил-КоА в малонил-КоА и далее в ацил-КоА с последующим образованием мононенасыщенных жирных кислот соответ-

ственно. Интенсивность синтеза жирных кислот из углеводов во многом обусловлена доступностью субстратов для липогенеза *de novo*, что в свою очередь зависит от функционального состояния ферментов гликолиза: кетогексокиназы и глюкокиназы, обеспечивающих начальную метаболическую активацию фруктозы и глюкозы соответственно, а также пируваткиназы, катализирующей конечный этап гликолиза, — превращение фосфоенолпирувата в пируват. Важную роль в липидном обмене играют транскрипционные факторы SREBP-1c и ChREBP (повышающие экспрессию генов ферментов гликолиза и липогенеза), а также PPAR $\alpha$  (стимулирующий  $\beta$ -окисление жирных кислот) [11].

Некоторые экспериментальные и клинические исследования указывают на способность полифенола ресвератрола (РЕС)

(3,4,5 тригидроксистерилбена), основными источниками которого в рационе человека являются виноград, вино, арахис, фисташки, черника, клюква, какао, оказывать благоприятное воздействие на заболевания печени, включая НАЖБП [5, 6, 10]. Однако данные, описывающие влияние РЕС на экспрессию ключевых генов углеводного и липидного обмена на фоне высокожирового высокофруктозного рациона (ВЖВФР) (имитирующего широко распространённый «западный» тип питания), фрагментарны, а информация о комплексном воздействии на указанные группы генов практически отсутствует.

## Материалы и методы

Все экспериментальные процедуры проводились в соответствии с рекомендациями «Международные руководящие принципы биомедицинских исследований на животных», разработанными Советом международных научных медицинских организаций, и «Руководством по уходу и использованию лабораторных животных» (the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 8<sup>th</sup> edition).

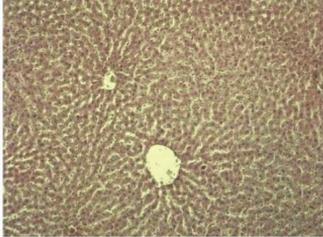
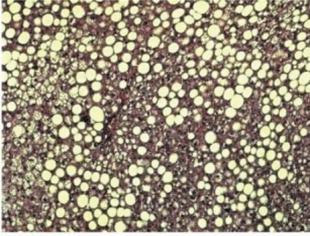
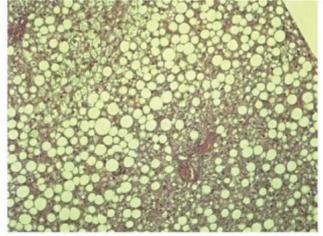
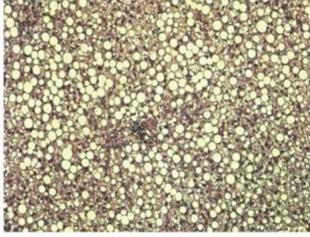
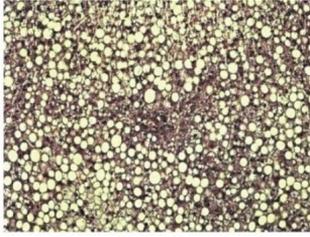
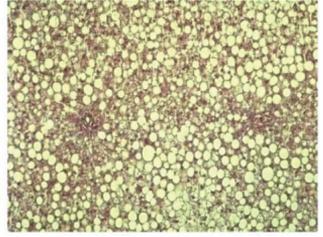
Четырёхнедельные самцы крыс Wistar были получены из филиала «Столбовая» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России» (Московская обл.). Животным давали одну неделю на акклиматизацию. Крыс размещали парами в помещении при температуре  $22 \pm 2^\circ\text{C}$  при 12-часовом цикле свет/темнота. Ежедневно измеряли потребление рациона и р-ра фруктозы.

Крысы были разделены на четыре группы ( $n=6$  в группе). В течение 10 недель контрольную группу кормили стандартным рационом (12% жира по калорийности) и водой; три опытные группы — высокожировым высокофруктозным рационом (ВЖВФР) (52% жира по калорийности и 20% р-р фруктозы вместо питьевой воды). Крысы двух опытных групп (ВЖВФР + РЕС10 и ВЖВФР + РЕС100) получали

РЕС в суточной дозе 10 и 100 мг/кг массы тела соответственно. Выбранные дозы РЕС были сопоставимы с дозами, используемыми в экспериментах на модельных животных и в исследованиях на добровольцах [8]. Животных выводили из эксперимента после 16-часового голодания путём декапитации под эфирным наркозом.

Образцы печени фиксировали в 10% забуференном формалине, заливали парафином, нарезали на микротоме и окрашивали гематоксилином и эозином (для обзорного осмотра) и по Ван-Гизону (для определения соединительной ткани) по стандартным методикам [3]. Гистологические образцы анализировали на оптическом микроскопе AxioImager Z1 («Karl Zeiss», Германия) с камерой AxioCamHRc («Karl Zeiss», Германия). Для получения и анализа окрашенных срезов тканей при 100-кратном увеличении использовали программу AxioVision Rel.4.8 («Karl Zeiss», Германия), оценивали по полуколичественной шкале SAF [4]. Данные с каждого слайда объединяли для определения медианы баллов в каждой группе.

Образцы печени немедленно замораживали и хранили при температуре  $-80^\circ\text{C}$ . Тотальную РНК из ткани печени выделяли с помощью TRI Reagent («Sigma-Aldrich», США) в соответствии с инструкциями производителя. Концентрацию РНК определяли методом спектрофотометрии. Экспрессию мРНК целевых генов определяли методом TaqMan ПЦР в реальном времени с флуоресцентным красителем FAM. После выделения и определения концентрации, 2 мкг очищенной РНК подвергали обратной транскрипции для синтеза комплементарной ДНК. Далее, с использованием праймеров и зондов для кетогексокиназы (*Khk*), глюкокиназы (*Gck*), пируваткиназы (*Pklr*), ацетил-КоА карбоксилазы (*Acaca*), синтазы жирных кислот (*Fasn*), стеароил-КоА десатуразы (*Scd*), транскрипционных факторов SREBP-1c (*Srebp1*),

Группа животных	Окраска		Степень НАЖБП
	Гематоксилин-эозин	Ван Гизон	
Контрольная			S0 <sup>a</sup> A0 <sup>a</sup> F0
1-я опытная (ВЖВФР)			S1 <sup>b</sup> A1 <sup>ab</sup> F0
2-я опытная (ВЖВФР+ PЕС 10)			S1 <sup>ab</sup> A2 <sup>b</sup> F0
3-я опытная (ВЖВФР+ PЕС 100)			S2 <sup>b</sup> A2 <sup>ab</sup> F0

**Рис. 1.** Репрезентативные микрофотографии печени крыс (область портального тракта, ув.  $\times 100$ ). Степень развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) соответствует медиане выраженности соответствующих признаков в указанной группе крыс. Статистически значимые различия между группами обозначены разными буквами — *a* и *b*.

**Fig. 1.** Representative microphotographs of the rat liver (portal tract area, magn.  $\times 100$ ). The score of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) corresponds to the median of the relevant characteristics in the specified group of rats. Statistically significant differences between groups are indicated by different letters (*a* and *b*).

ChREBP (*Mlxipl*), PPAR $\alpha$  (*Ppara*), а также генов домашнего хозяйства ( $\beta$ -актин (*Actb*) и GAPDH (*Gapdh*)), произведённых в компании «ДНК-синтез» (Россия), про-

водили ПЦР на приборе CFX96 Real-Time PCR Detection System («Bio-Rad», США), как описано ранее [9]. Экспрессию мРНК оценивали по отношению к *Actb* и *Gapdh*

и определяли методом 2-ΔΔCT. Данные анализировали с помощью теста Краскела — Уоллиса с последующим пост-хок тестом Данна с использованием программного обеспечения Prism («GraphPad», США).

## Результаты исследований

Гистологическое исследование не выявило отклонений в структуре печени крыс контрольной группы (S0A0F0) (рис. 1). Морфологические признаки НАЖБП наблюдались в печени крыс всех опытных групп, получавших ВЖВФР, при значительных внутригрупповых различиях в их выраженности. В печени крыс первой опытной группы (ВЖВФР) выявлены стеатоз и баллонная дистрофия гепатоцитов без фиброза (S1A1F0). PEC не оказал статистически значимого влияния на морфологические изменения в печени крыс, получавших ВЖВФР. Однако у крыс, получавших PEC в дозе 10 мг/кг массы тела, отмечена тенденция к более выраженной инфильтрации лимфоплазмодитарными элементами внутри печёночных долек (S1A2F0), а в дозе 100 мг/кг массы тела — к незначительному усилению стеатоза и баллонной дистрофии гепатоцитов (S2A2F0) по сравнению с крысами, получавшими ВЖВФР без PEC.

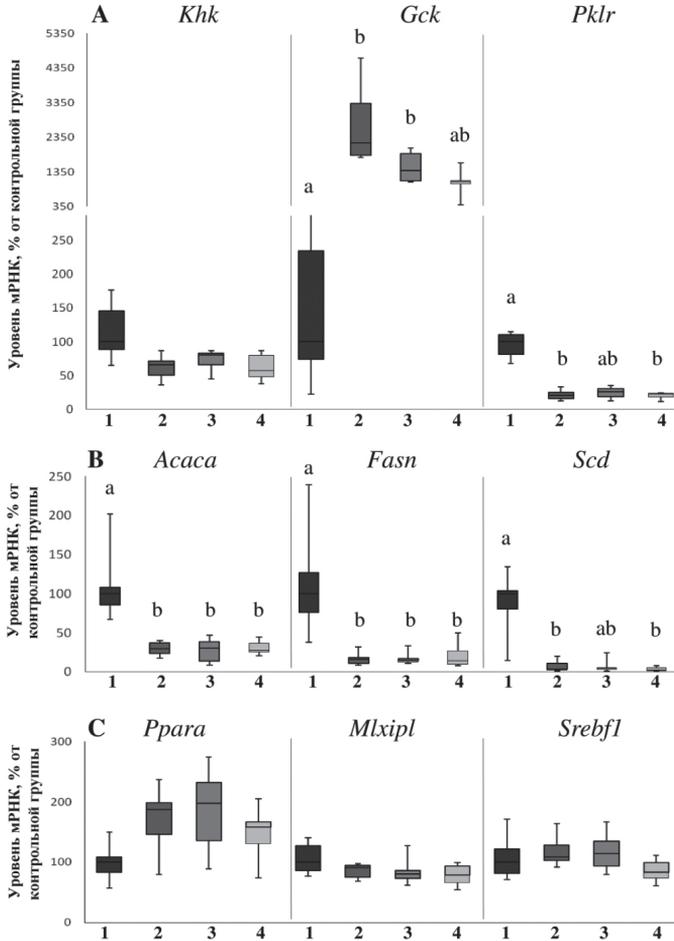
Для поиска молекулярных механизмов гепатостеатоза в печени крыс изучали экспрессию генов ферментов углеводного (*Khk*, *Gck*, *Pklr*) и липидного (*Acaca*, *Fasn*, *Scd*) обмена, а также транскрипционных факторов SREBP-1c (*Srebp1*), ChREBP (*Mlxipl*), PPARα (*Ppara*) (рис. 2). Как показано на рис. 2А, у крыс, получавших ВЖВФР, наблюдалась тенденция к снижению уровня мРНК кетогексокиназы (*Khk*, фруктокиназы) (на 34%,  $p=0,076$ ) и статистически значимое повышение уровня мРНК глюкокиназы (*Gck*) (на 2085%) и снижение уровня мРНК фермента печени пируваткиназы (*Pklr*) (79%) по сравнению с контрольной группой. В то же время наблюдалось подавление экспрессии генов всех изученных

ферментов *de novo* липогенеза: ацетил-КоА карбоксилазы альфа (*Acaca*) (на 70%), синтазы жирных кислот (*Fasn*) (на 84%) и стеароил-КоА десатуразы (*Scd*) (на 97%) (рис. 2В). Уровень мРНК факторов транскрипции PPARα, ChREBP и SREBP-1c не претерпел значительных изменений (рис. 2С). PEC статистически значимо не изменял экспрессию генов по сравнению с ВЖВФР, однако наблюдалась тенденция к снижению уровня мРНК глюкокиназы (*Gck*), наиболее выраженной при использовании PEC в дозе 100 мг/кг/сут (на 51%,  $p=0,096$ ).

## Обсуждение результатов

Анализ литературных данных не позволяет сделать однозначный вывод о влиянии PEC при НАЖБП, в т. ч. на экспрессию генов ферментов углеводного и липидного обмена и участвующих в их регуляции транскрипционных факторов, что может быть связано с различными условиями эксперимента (состав рациона, доза PEC, период кормления и т. д.). PEC в суточной дозе 100 мг/кг м.т. в течение 4 недель снижал уровень триглицеридов и уменьшал проявления НАЖБП, но не влиял на экспрессию генов ацетил-КоА карбоксилазы, синтазы жирных кислот, стеароил-КоА десатуразы, а также SREBP-1c и PPARα в печени мышей, получавших высокожировой рацион (60% жира по калорийности) [5]. У крыс, получавших рацион с высоким содержанием жира (45% жира), PEC в дозе 30 мг/кг/сут в течение 6 недель приводил к снижению активности ацетил-КоА карбоксилазы в печени, не влияя на активность синтазы жирных кислот и экспрессию генов транскрипционных факторов PPARα и SREBP-1c [1]. В работе [10] добавление PEC в дозе 100 мг/кг/сут в течение 10 недель уменьшало выраженность НАЖБП за счёт снижения экспрессии генов *SREBP-1c* и синтазы жирных кислот в печени крыс, получавших высокожировой рацион (59%

жира), что может быть связано с влиянием полифенола на АМФ-активируемую протеинкиназу. В эксперименте [2] на крысах, которых кормили высокожировой диетой (45% жира) в течение 6 недель, РЕС в дозе 15 мг/кг/сут не влиял на активность син-



**Рис. 2.** Уровень мРНК генов ферментов углеводного (А) и липидного (В) обмена, а также транскрипционных факторов (С) в печени крыс, получавших высокожировую высокофруктозный рацион (ВЖВФР) и ресвератрол (РЕС). 1 — контрольная группа; 2 — ВЖВФР; 3 — ВЖВФР+РЕС в дозе 10 мг/кг м.т.; 4 — ВЖВФР+РЕС в дозе 100 мг/кг м.т. (% от контроля). Данные представлены в виде медианы, интерквартильного размаха, максимального и минимального значения. Уровень мРНК целевых генов в опытных группах (2, 3 и 4) определяли относительно уровней мРНК генов *Actb* и *Gapdh* методом ПЦР в реальном времени по сравнению с медианными значениями в контрольной группе (1). Статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) между группами обозначены разными буквами (а и б).

**Fig. 2.** Gene expression of carbohydrate (A), lipid metabolizing enzymes (B) and transcription factors (C) in the liver of rats fed on high fat high-fructose diet and resveratrol. 1 – control group; 2 – high-fat high-fructose diet (HFHFrD); 3 – HFHFrD + 10 mg resveratrol/kg b.w.; 4 – HFHFrD + 100 mg resveratrol/kg b.w. (in % of control). Results are expressed as median, interquartile range, maximum and minimum values. mRNA abundance related to *Actb* and *Gapdh* was determined using real-time PCR. The data are presented relative to the median of the control group (1). Statistically significant differences ( $p < 0.05$ ) between groups are indicated by different letters (a and b).

тазы жирных кислот и экспрессию PPAR $\alpha$ , однако наблюдалось снижение активности ацетил-КоА карбоксилазы в печени. В другом исследовании PЕC в дозе 100 мг/кг/сут в течение 6 недель не оказывал существенного влияния на экспрессию гена *SREBP-1c* в печени крыс, которых кормили высокохолестериновым рационом с высоким содержанием жира (65% жира) [8].

Способность PЕC подавлять экспрессию гена глюкокиназы в гепатоцитах крыс, отмеченная в нашем исследовании, была также обнаружена в работе [7], что может быть связано с опосредованным FoxO1 подавлением транскрипционной активности *HNF-4a*. Наряду с этим в другом исследовании было показано отсутствие эффекта PЕC на экспрессию *HNF-4a* на фоне высокожирового рациона [5]. Учитывая отсутствие значимого влияния полифенола на экс-

прессию *Srebf1* в нашей работе, вероятным механизмом ингибирующего действия PЕC на *Gck* может быть влияние других транскрипционных факторов, таких как *HIF-1*, *USF1* и *USF2* [7].

## Выводы

Ресвератрол в обеих использованных дозах не оказывает существенного влияния на развитие НАЖБП, а также на экспрессию генов, связанных с углеводным и липидным обменом, в печени крыс, получавших ВЖВФР. Это подчёркивает сложное действие биологически активных веществ, которые могут оказывать различные эффекты в зависимости от комбинаций и используемых доз. Дальнейшие исследования могут помочь более чётко установить, каковы эффекты полифенолов и характер биологических процессов, вовлечённых в их действие.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Alberdi G., Rodríguez V.M., Macarulla M.T., Miranda J., Churruga I., Portillo M.P. Hepatic lipid metabolic pathways modified by resveratrol in rats fed an obesogenic diet. *Nutrition*. 2013;29(3):562–567. DOI: 10.1016/j.nut.2012.09.011
2. Arias N., Macarulla M.T., Aguirre L., Miranda J., Portillo M.P. Liver delipidating effect of a combination of resveratrol and quercetin in rats fed an obesogenic diet. *J. Physiol. Biochem*. 2015;71(3):569–576. DOI: 10.1007/s13105-015-0403-2
3. Bancroft J.D., Gamble M. *Theory and Practice of Histological Techniques*, 5<sup>th</sup> ed. Edinburgh, Churchill Livingstone Publ., 2002.
4. Bedossa P. The FLIP Pathology Consortium. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2014;60(2):565–575. DOI: 10.1002/hep.27173
5. Cheng K., Song Z., Zhang H., Li S., Wang C., Zhang L., Wang T. The therapeutic effects of resveratrol on hepatic steatosis in high-fat diet-induced obese mice by improving oxidative stress, inflammation and lipid-related gene transcriptional expression. *Med. Mol. Morphol*. 2019;52(4):187–197. DOI: 10.1007/s00795-019-00216-7
6. Faghihzadeh F., Hekmatdoost A., Adibi P. Resveratrol and liver: A systematic review. *J. Res. Med. Sci*. 2015;20(8):797–810. DOI: 10.4103/1735-1995.168405
7. Ganjam G.K., Dimova E.Y., Unterman T.G., Kietzmann T. FoxO1 and HNF-4 are involved in regulation of hepatic glucokinase gene expression by resveratrol. *J. Biol. Chem*. 2009;284(45):30783–30797. DOI: 10.1074/jbc.M109.045260
8. Heeboll S., Thomsen K.L., Clouston A., Sundelin E.I., Radko Y., Christensen L.P., Ramezani-Moghadam M., Kreutzfeldt M., Pedersen S.B., Jessen N., Hebbard L., George J., Grønbaek H. Effect of resveratrol on experimental non-alcoholic steatohepatitis. *Pharmacol. Res*. 2015;95–96:34–41. DOI: 10.1016/j.phrs.2015.03.005
9. Mzhelskaya K.V., Trusov N.V., Guseva G.V., Aksenov I.V., Kravchenko L.V., Tutelyan V.A. Effects of quercetin on liver carbohydrate and lipid metabolism enzyme gene expression in rats fed a high-fructose diet. *Bull. Exp. Biol. Med*. 2019;167(2):263–266. DOI: 10.1007/s10517-019-04505-0
10. Shang J., Chen L.L., Xiao F.X., Sun H., Ding H.C., Xiao H. Resveratrol improves non-alcoholic fatty liver disease by activating AMP-activated protein kinase. *Acta Pharmacol. Sin*. 2008;29(6):698–706. DOI: 10.1111/j.1745-7254.2008.00807.x
11. Softic S., Cohen D.E., Kahn C.R. Role of dietary fructose and hepatic *de novo* lipogenesis in fatty liver disease. *Dig. Dis. Sci*. 2016;61(5):1282–1293. DOI: 10.1007/s10620-016-4054-0

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

---

**Трусов Никита Вячеславович\***, ФГБУН  
«Федеральный исследовательский центр пита-  
ния, биотехнологии и безопасности пищи»;  
e-mail: [nikkitosu@yandex.ru](mailto:nikkitosu@yandex.ru)

**Nikita V. Trusov\***, Federal Research Center  
for Nutrition, Biotechnology and Food Safety;  
e-mail: [nikkitosu@yandex.ru](mailto:nikkitosu@yandex.ru)

**Балакина Анастасия Станиславовна**, к.б.н.,  
ФГБУН «Федеральный исследовательский  
центр питания, биотехнологии и безопасности  
пищи»;  
e-mail: [balakina.a.s@yandex.ru](mailto:balakina.a.s@yandex.ru)

**Anastasia S. Balakina**, Cand. Sci. (Biol.), Federal  
Research Center for Nutrition, Biotechnology  
and Food Safety;  
e-mail: [balakina.a.s@yandex.ru](mailto:balakina.a.s@yandex.ru)

**Мжельская Кристина Владимировна**, ФГБУН  
«Федеральный исследовательский центр пита-  
ния, биотехнологии и безопасности пищи»;  
e-mail: [kristik13@yandex.ru](mailto:kristik13@yandex.ru)

**Kristina V. Mzhelskaya**, Federal Research Center  
for Nutrition, Biotechnology and Food Safety;  
e-mail: [kristik13@yandex.ru](mailto:kristik13@yandex.ru)

**Никитин Николай Сергеевич**, ФГБУН  
«Федеральный исследовательский центр пита-  
ния, биотехнологии и безопасности пищи»;  
e-mail: [nikolay\\_sergeevich87@mail.ru](mailto:nikolay_sergeevich87@mail.ru)

**Nikolay S. Nikitin**, Federal Research Center  
for Nutrition, Biotechnology and Food Safety;  
e-mail: [nikolay\\_sergeevich87@mail.ru](mailto:nikolay_sergeevich87@mail.ru)

**Аксенов Илья Владимирович**, к.м.н., ФГБУН  
«Федеральный исследовательский центр пита-  
ния, биотехнологии и безопасности пищи»;  
e-mail: [ilyaaksenoff@yandex.ru](mailto:ilyaaksenoff@yandex.ru)

**Ilya V. Aksenov**, Cand. Sci. (Med.), Federal  
Research Center for Nutrition, Biotechnology  
and Food Safety;  
e-mail: [ilyaaksenoff@yandex.ru](mailto:ilyaaksenoff@yandex.ru)

**Гусева Галина Владимировна**, к.б.н., ФГБУН  
«Федеральный исследовательский центр пита-  
ния, биотехнологии и безопасности пищи»;  
e-mail: [mailbox@ion.ru](mailto:mailbox@ion.ru)

**Galina V. Guseva**, Cand. Sci. (Biol.), Federal  
Research Center for Nutrition, Biotechnology  
and Food Safety;  
e-mail: [mailbox@ion.ru](mailto:mailbox@ion.ru)

**Тутельян Виктор Александрович**, акад. РАН,  
д.м.н., проф., ФГБУН «Федеральный исследова-  
тельский центр питания, биотехнологии и без-  
опасности пищи»;  
e-mail: [mailbox@ion.ru](mailto:mailbox@ion.ru)

**Victor A. Tutelyan**, Acad. of RAS, Dr. Sci. (Med.),  
Prof., Federal Research Center for Nutrition,  
Biotechnology and Food Safety;  
e-mail: [mailbox@ion.ru](mailto:mailbox@ion.ru)

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author