

Гиперчувствительность к пищевым антигенам как предиктор развития метаболического синдрома

П.С. Новиков¹, Н.А. Черевко¹, С.Э. Кондаков², Б.Р. Резапов³,
А.З. Розенштейн³, М.Ю. Розенштейн³, В.В. Новицкий¹

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Томск,

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет
имени М.В. Ломоносова», Москва;

³ООО «Иммунохелс Рус», Москва

Проведена диагностика специфической гиперчувствительности иммунной системы к 111 пищевым антигенам, распределенным по родственным антигенным кластерам с одновременной оценкой основных клинических и иммунологических показателей у пациентов с проявлениями метаболического синдрома. Выявлена связь между показателями специфической IgG-опосредованной гиперчувствительности к пищевым антигенам, цитокинами воспаления и метаболическими нарушениями у пациентов с повышенным индексом массы тела (ожирением). Получена положительная корреляционная зависимость между выявленной гиперчувствительностью к казеину, индексом атерогенности и провоспалительным острофазным цитокином интерлейкином-6. Показано существование аналогичной зависимости между показателями специфической сенсибилизации к дрожжам, количеством лейкоцитов крови и индексом инсулинорезистентности. В результате исследования были обнаружены взаимосвязи специфических реакций на пищевые антигены с показателями системного воспаления и метаболических нарушений. (Цитокины и воспаление. 2016. Т. 15. № 3–4. С. 280–284.)

Ключевые слова: пищевые антигены, гиперчувствительность, иммунологическая толерантность, метаболический синдром.

Механизмы поддержания иммунологического постоянства «своего» заложены генетически и осуществляются посредством контроля иммунной системы за свойствами любого антигена: его антигенностью (чужеродностью), иммуногенностью и критической массой. Все эти основные свойства в полной мере присущи пищевым антигенам (пАГ) [8]. Иммунологическая толерантность к пАГ, формирующаяся в ранний постнатальный период, не является абсолютно «замороженным» процессом, поддерживается активными регуля-

торными иммунологическими механизмами врожденного и адаптивного иммунитета: CD103⁺, NKT, Treg, TGFβ, IL-10, микробиотой кишечника [4]. В процессе контролирования «постоянства своего», признаками манифестного или временного нарушения иммунологической толерантности являются защитные реакции элиминации причинного антигена (АГ), которые опосредуются эффекторными механизмами: образованием специфических IgG- и IgE-антител (АТ), высвобождением медиаторов клеток в реакциях гиперчувствительности немедленного и замедленного типов, формированием циркулирующих иммун-

Новиков Павел Сергеевич, e-mail: Pavel.N1234@yandex.ru

ных комплексов, сенсibilизированных иммунокомпетентных клеток, АТ-зависимой цитотоксичности, клеток иммунологической памяти. При определенных условиях нарушения иммунорегляторного контроля над процессами пристеночного и внутриклеточного пищеварения, эффекторные реакции иммунной системы на ПАГ могут запускаться по любому из перечисленных путей и приводить к отмене иммунологической толерантности с последующим развитием воспалительных процессов и метаболических нарушений в организме человека [1, 7, 8].

Исходя из имеющихся данных, мы предполагаем, что в результате нарушения иммунорегляторных процессов, контролирующих пристеночное и внутриклеточное пищеварение, определенные детерминанты ПАГ способны быть пусковыми факторами воспаления для последующего развития метаболического синдрома. Данная работа посвящена проверке данной гипотезы.

Цель работы — исследовать особенности специфической гиперчувствительности к пищевым антигенам у пациентов с метаболическим синдромом.

Материалы и методы

Клиническим материалом служила венозная кровь обследованных волонтеров с разным индексом массы тела (ИМТ): волонтеры с повышенным ИМТ: женщины 20–55 лет, ИМТ > 27, $n=31$; мужчины 20–60 лет, ИМТ > 27, $n=25$ (у волонтеров с ИМТ > 29,9 окружность талии составляла > 94 см у мужчин, и > 80 см у женщин); волонтеры с нормальным ИМТ: женщины 20–50 лет, $18,5 < \text{ИМТ} < 25$, $n=17$; мужчины 20–50 лет, $18,5 < \text{ИМТ} < 25$, $n=12$.

Основным критерием в анамнезе для волонтеров с нормальным ИМТ было отсутствие заболеваний желудочно-кишечного тракта. На момент исследования они не состояли на диспансерном клиническом учете по причинам хронических инфекционных и паразитарных заболеваний. При представлении результатов специфической гиперчувствительности к пищевым антигенам деление обследованных на группы происходило только по ИМТ. Все волонтеры подписывали информированное согласие, заполняли анкету, проходили взвешивание, сдавали кровь. Расширенный анализ крови проводили с использованием гематологического анализатора «Hemolux». Определение холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), глюкозы, аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ) осуществляли с помощью биохимического анализатора «Accept 200» и диагностических наборов АО «Вектор-Бест» (Кольцово, Новосибирская область).

Имуноферментным анализом (ИФА) с использованием анализатора «Stat Fax» и наборов реагентов АО «Вектор-Бест» в сыворотке крови определяли концентрации IL-4, IL-6, IL-10, ТТГ, свободный Т3, инсулин, рассчитывали индекс инсулинорезистентности и атерогенности.

Диагностику специфической IgG-опосредованной гиперчувствительности к 111 ПАГ проводили на основе многокомпонентного ИФА. Исследуемые ПАГ были распределены по родственным кластерам, с учетом общности антигенных детерминант: молочные, зерновые, пасленовые, крестоцветные, мясные, морепродуктов и т. д. Маркером являлась концентрация специфических иммуноглобулинов IgG к конкретному ПАГ. Для определения индивидуальных кластеров ПАГ с признаками сформированной гиперчувствительности в адаптивном иммунном ответе у обследованного использовали методологию, разработанную компанией «Иммунохелс» [6].

Статистическую обработку данных проводили в программах «Statistica 6.0», «SPSS 19.0» с использованием U-критерия Манна — Уитни, коэффициента ранговой корреляции Спирмена, критерия Фишера (двустороннего) и отношения шансов (OR).

Результаты и обсуждение

При сравнении показателей волонтеров с разным ИМТ было выявлено, что в группе обследованных с повышенным ИМТ концентрация холестерина, триглицеридов, ЛПНП, IL-6, глюкозы, АлАТ, инсулина, общее количество лейкоцитов (ОКЛ), индексы инсулинорезистентности и атерогенности были статистически значимо повышены по сравнению с таковыми у волонтеров с нормальным ИМТ (**таблица**). В ходе исследования были выявлены статистически значимые связи между индексом атерогенности ($r=0,45$, $p<0,05$), определяющим неблагоприятный прогноз развития атеросклероза, индексом инсулинорезистентности ($r=0,39$, $p<0,05$), связанным с риском развития сахарного диабета и ожирения, и концентрацией IL-6 в сыворотке крови (см. **таблицу**), что согласуется с данными М. Ноене и С. Weigert [5, 11].

При определении частоты встречаемости специфической IgG-опосредованной гиперчувствительности к изучаемым 111 пищевым продуктам в двух сравниваемых группах (ИМТ > 27 и $18,5 < \text{ИМТ} < 25$) у обследованных наибольшие отличия были выявлены для продуктов, содержащих белки коровьего молока — 43 и 0%, растительные белки зерновых продуктов — 13 и 6% и антигены продуктов семейства пасленовых 23 и 14%, соответственно (**рис. 1, 2**). Наибольшая частота встречаемости признаков гиперчувствительности (нарушенной пищевой толерантности) у волонтеров с повышенным ИМТ по сравнению с обследованными с нормальным ИМТ была связана с антигенами казеина — 49 и 0%, сои — 51 и 29%, глютен — 16 и 0%, соответственно. При этом взаимосвязь между установленной гиперчувствительностью к антигену казеина, риском развития атерогенных изменений (индекс атерогенности > 3) OR=10,5 (2,8; 39,9) и повышением

Лабораторные показатели у волонтеров с повышенным и нормальным индексом массы тела, Me (P25–P75)

Показатель	Референтные значения	Женщины		Мужчины	
		с нормальным ИМТ (n=17)	с повышенным ИМТ (n=31)	с нормальным ИМТ (n=12)	с повышенным ИМТ (n=25)
		Me (P25–P75)	Me (P25–P75)	Me (P25–P75)	Me (P25–P75)
Холестерин, ммоль/л	<5,2	4,4 (4,1–5,0)	5,4 (5,0–5,9)*	4,8 (4,7–5,2)	5,4 (4,7–6,1)
Триглицериды, ммоль/л	<1,71	0,7 (0,5–1,1)	1,2 (0,9–1,6)**	0,9 (0,6–1,1)	1,7 (1,3–2,6)**
ЛПВП, ммоль/л	Жен: 1,0–2,1 Муж: 0,9–1,8	1,7 (1,6–2,1)	1,3 (1,2–1,7)*	1,4 (1,3–1,6)	1,1 (1,0–1,2)*
ЛПНП, ммоль/л	<3,5	2,9 (2,1–3,1)	3,5 (3,1–4,1)**	3,0 (2,8–3,5)	3,6 (3,1–4,4)*
Индекс атерогенности	<3,0	1,5 (1,2–2,1)	3,0 (2,1–3,6)**	2,5 (2,1–2,8)	3,7 (3,1–4,6)**
АлАТ, ЕД/л	Жен: <31 Муж: <40	13 (10–15)	21 (15–32)**	19 (14–27)	33 (21–48)**
Глюкоза, ммоль/л	3,5–6,1	4,3 (4,1–4,8)	5,3 (4,7–5,7)*	4,8 (4,5–5,4)	5,2 (4,9–5,5)*
Инсулин, мкЕД/мл	2,7–10,4	5,5 (4,1–8,9)	6,7 (5,2–15,3)*	5,1 (3,9–6,7)	9,5 (6,1–16,8)**
Индекс инсулино-резистентности	<2,7	1,1 (0,8–1,8)	1,6 (1,1–3,7)*	1,1 (0,9–1,3)	2,2 (1,3–3,7)**
ОКЛ, Г/л	4–8	5,6 (5,2–7,2)	6,4 (5,5–8,9)*	5,6 (5,3–5,9)	6,1 (5,5–9,2)*
IL-6, пг/мл	0–10	0,6 (0,2–1,4)	2,1 (0,8–3,4)**	0,9 (0,2–2,1)	2,0 (1,3–3,1)*

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; АлАТ — аланинаминотрансфераза; ОКЛ — общее количество лейкоцитов; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой.

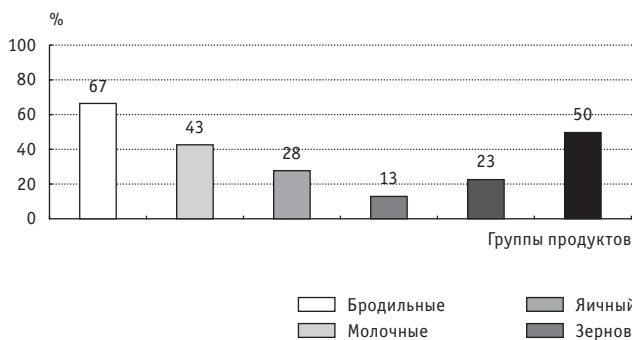


Рис. 1. Частота встречаемости специфической гиперчувствительности к различным группам пищевых продуктов у волонтеров с повышенным индексом массы тела

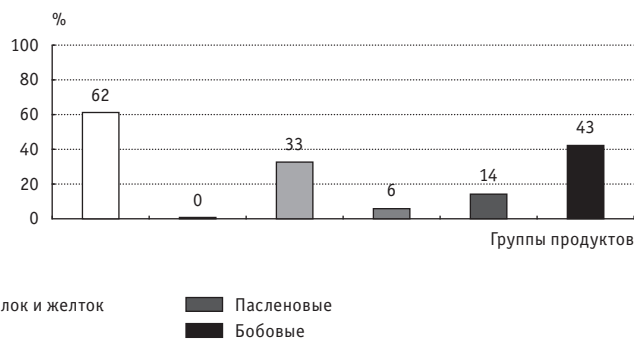


Рис. 2. Частота встречаемости специфической гиперчувствительности к различным группам пищевых продуктов у волонтеров с нормальным индексом массы тела

концентрации IL-6 была статистически значима ($p < 0,05$, см. таблицу).

При анализе данных диагностированной гиперчувствительности к пекарским дрожжам была выявлена статистически достоверная корреляция с одновременным развитием инсулинорезистентности ($F=0,02056$, $p < 0,05$). Кроме того, у обследованных с повышенным ИМТ и с дрожжевой гиперчувствительностью вероятность развития лейкоцитоза оказалась в 10 раз выше $OR=10,0$ (1,2; 85,6), чем у волонтеров с нормальным ИМТ. Таким образом, эти результаты позволяют обозначить роль дрожжевой гиперчувствительности как реального предиктора инсулинорезистентности и связанного с ним ожирения (повышенного ИМТ).

Полученные нами данные показывают связь между специфической гиперчувствительностью (с признаками нарушения иммунологической толерантности) к определенным группам пищевых антигенов, лабораторными показателями воспаления и показателями метаболических нарушений (дислипидемией, гиперинсулинемией, повышением провоспалительного острофазного цитокина IL-6). Все полученные различия в лабораторных показателях между группами являются статистически значимыми (см. таблицу).

Самая высокая частота гиперчувствительности к ПАГ, связанная с ИМТ и совпадающая с показателями метаболических нарушений, принадлежит кластеру молочных продуктов (см. рис. 1). Одной из причин выявленного феномена может

быть то, что казеин, являясь сложным белком, особенно медленно усваивается в ЖКТ. В результате, вероятно, IgA- и IgG-опосредованного транцитоза, попадает в кровоток, как установлено, уже через 60 мин после употребления [3]. Известно также, что пищеварительные ферменты переводят казеин (β -казеин) в казоморфины, которые находятся в крови в виде бета-казоморфина-7 и способны влиять на когнитивные функции по схожему принципу с антидепрессантами. Формирование IgG-опосредованной гиперчувствительности на антигенные детерминанты казеина является защитной реакцией иммунной системы у людей с повышенной проницаемостью кишечника [4, 10]. Второй возможной причиной формирования активной IgG-гиперчувствительности к молочным продуктам у человека может являться нарушение их антигенных свойств. Так, установлено, что в составе современного коровьего молока в 10 раз увеличено содержание инсулиноподобного фактора роста (ИФР) по причине добавления в корм производителями молочных продуктов рекомбинантного коровьего гормона (рКГР). Эти факты могут менять условия пищеварения молочных антигенов, приводить, в частности, к увеличению концентрации ИФР в крови, развитию инсулинорезистентности, ожирению, сахарному диабету 2-го типа, нарушению контроля пищевой толерантности [2, 10].

Дополнительный вклад в нарушение толерантности к молочным продуктам вносит также «вторичная» лактазная недостаточность, которая формируется у человека с возрастом, в результате перенесенных инфекционных заболеваний кишечника (ротавирусные, энтеровирусные инфекции), лекарственных нагрузок и сопровождается нарушениями процессов пристеночного и внутриклеточного пищеварения в тонком кишечнике [10].

Полученные нами данные о связи гиперчувствительности к антигенам пекарских дрожжей с лейкоцитозом и инсулинорезистентностью согласуются с результатами исследований американских коллег о роли процессов брожения в тонком кишечнике (гиперчувствительности к продуктам «бродильного» кластера) на фоне дрожжевой сенсибилизации в присутствия повышенного количества дрожжевых грибов рода *Candida albicans*, которые совместно приводят к нарушению процессов метаболизма глюкозы, увеличению ее концентрации в крови, рисками развития сахарного диабета 2-го типа и болезни Крона [9].

Таким образом, в работе впервые установлено, что специфическая IgG-гиперчувствительность к казеину является главным маркером повышенного риска развития атерогенных изменений. На основании проведенных исследований выявлена положительная корреляционная связь между диагностическим титром дрожжевой сенсибилизации, общим количеством лейкоцитов крови и индексом инсулинорезистентности.

Результаты проведенных исследований могут свидетельствовать о важной роли воспаления, опосредованного пищевыми антигенами, как пускового и поддерживающего фактора в патогенезе метаболического синдрома.

Практическим итогом работы является обоснование персонифицированного режима элиминации причинного пищевого антигена с целью исключения участия иммунопатологических механизмов воспаления в развитие метаболических нарушений. Практическая проверка значимости результатов будет состоять в динамической оценке показателей метаболического воспаления у пациентов после периода персонифицированной элиминации причинных пищевых антигенов с учетом катаболизма IgG антител.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калужин В.В., Афанасьева Д.С., Мурашев Б.Ю., Осихов И.А. Системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированный с ним заболеваний // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2013. № 2. С. 5–9.
Bespalova I.D., Ryzantseva N.V., Kalyuzhin V.V., Afanasyeva D.S., Myrashev B.Yu., Osikhov I.A. [Systemic inflammation in pathogenesis of metabolic syndrome and associated diseases] // *Sibirskii Meditsinskii Zhurnal (Irkutsk)*. 2013. № 2. P. 5–9. Russian.
2. Геннадик А.Г., Нелаева А.А. Роль инсулиноподобного фактора роста-I в метаболизме, регуляции клеточного обновления и процессах старения // Ожирение и метаболизм. 2010. Т. 7. № 2. С. 10–14.
Gennadik A.G., Nelaeva A.A. [Role of insulin-like growth factor-I in metabolism, regulation of cellular renewal and aging processes] // *Ozhirenie i Metabolizm*. 2010. Vol. 7. № 2. P. 10–14. Russian.
3. Головач Т.Н., Курченко В.П. Аллергенность белков молока и пути ее снижения // Труды Белорусского государственного университета. 2010. Т. 5. Ч. 1. С. 9–44.
Halavach T.N., Kurchenko V.P. [Allergenicity of milk proteins and ways of its decrease] // *Proceedings of the Belarusian State University*. 2010. Vol. 5. Part 1. P. 9–44. Russian.
4. Киселева Е.П. Акцептивный иммунитет — основа симбиотических взаимоотношений // Инфекция и иммунитет. 2015. Т. 5. № 2. С. 113–130.
Kiseleva E.P. [Acceptive Immunity — a basis for symbiotic relationships] // *Infektsiia i Immunitet*. 2015. Vol. 5. № 2. P. 113–130. Russian.
5. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Интерлейкин 6 и сердечно-сосудистая патология при ревматоидном артрите // Научно-практическая ревматология. 2011. № 4. С. 64–72.
Popkova T.V., Novikova D.S., Nasonov E.L. [Interleukin 6 and cardiovascular pathology in rheumatoid arthritis] // *Nauchno-Prakticheskaja Revmatologija*. 2011. № 4. P. 64–72.
6. Розенштейн М.Ю., Розенштейн А.З., Кондаков С.Э., Черевко Н.А. Современные лабораторные методы диагностики пищевой непереносимости // Бюллетень сибирской медицины. 2016. Т. 15. № 1. С. 69–79.
Rosenstein M.Yu., Rosenstein A.Z., Kondakov S.E., Cherevko N.A. [Modern methods of food intolerance testing] // *Biulleten Sibirskoi Meditsiny*. 2016. Vol. 15. № 1. P. 69–79. Russian.
7. Черешнев В.А., Черешнева М.В. Иммунологические механизмы локального воспаления // Мед. иммунол. 2011. Т. 13. № 6. С. 557–568.
Chereshnev V.A., Chereshneva M.V. [Immunological mechanisms of local inflammation] // *Med. Immunol. (St. Petersburg)*. 2011. Vol. 13. № 6. P. 557–568. Russian.
8. Burks A.W., Laubach S., Jones S.M. Oral tolerance, food allergy, and immunotherapy: Implications for future treatment // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008. Vol. 121. № 6. P. 1344–1350.

9. Corouge M., Loridant S., Fradin C., Salleron J., Damiens S., Moragues M.D., Souplet V., Jouault T., Robert R., Dubucquoi S., Sendid B., Colombel J.F., Poulain D. Humoral immunity links *Candida albicans* infection and celiac disease // PLoS One. 2015. Vol. 10. № 3:e0121776. doi: 10.1371/journal.pone.0121776.
10. Curry A. Archaeology: The milk revolution // Nature. 2013. Vol. 500. № 7460. P. 20–22.
11. Hoene M., Weigert C. The role of interleukin-6 in insulin resistance, body fat distribution and energy balance // Obes. Rev. 2008. Vol. 9. № 1. P. 20–29.

Specific hypersensitivity to food antigens as predictor of metabolic syndrome development

P.S. Novikov¹, N.A. Cherevko¹, S.E. Kondakov², B.R. Rezapov³,
A.Z. Rosenstein³, M.J. Rosenstein³, V.V. Novitskiy¹

¹Siberian State Medical University, Tomsk;

²M.V.Lomonosov Moscow State University, Moscow;

³ImmunoHealth-RUS, Moscow

In patients with manifestations of metabolic syndrome, the presence of a specific hypersensitivity of the immune system to 111 food antigens with a simultaneous evaluation of the main clinical and immunological parameters was studied. The relationship between the indices of specific IgG-mediated hypersensitivity to food antigens, inflammatory cytokines and metabolic abnormalities in patients with an increased body mass index (obesity) was revealed. A positive correlation was found between the hypersensitivity to casein, the atherogenicity index and the blood level of pro-inflammatory acute-phase cytokine IL-6. It is shown that there is an analogous relationship between the indicators of specific sensitization to yeasts, the number of blood leukocytes and the insulin resistance index. As a result of the study, the interactions of specific reactions to food antigens with indicators of systemic inflammation and metabolic disturbances were found. (Cytokines and Inflammation. 2016. Vol. 15. № 3–4. P. 280–284.)

Key words: food antigens, hypersensitivity, immunological tolerance, metabolic syndrome.