

На правах рукописи



Новиков Павел Сергеевич

**Роль гиперреактивности к пищевым антигенам
в развитии метаболического синдрома**

3.3.3. Патологическая физиология

3.2.7. Иммунология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Черевко Наталья Анатольевна

Официальные оппоненты:

Литвинова Лариса Сергеевна, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное автономное образовательное учреждения высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Центр иммунологии и клеточных биотехнологий, директор; Медико-биологический факультет, Образовательно-научный кластер «Институт медицины и наук о жизни», кафедра фундаментальной медицины, профессор кафедры

Ревякина Вера Афанасьевна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», отделение аллергологии, заведующая отделением

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «15» октября 2024 г. в 14.00 на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.34 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр.2.

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>.

Автореферат разослан « ___ » _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Калюзин Олег Витальевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Метаболический синдром (МС) является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. При этом одними из наиболее обсуждаемых вопросов, объединяющих составляющие МС и ассоциированные с ним неинфекционные заболевания, остаются характеристики низкоградуированного хронического воспаления (low-grade inflammation). Как известно, воспаление лежит в основе самых разнообразных физиологических и патологических процессов. Новая теория воспаления основана на воздействии пищевых антигенов на межклеточную проницаемость кишечного эпителия. Кишечный эпителий играет важную роль в пищеварении и поглощении питательных веществ, а также служит барьером, предотвращающим проникновение вредных веществ в организм. Исследования показывают, что пищевые антигены могут влиять на проницаемость этого барьера и способствовать развитию воспалительных процессов (Кытикова О.Ю. и др., 2021; Симаненков В.И. и др., 2021; Rajabova G.H., et al, 2020).

Один из известных механизмов развития ИР и абдоминального ожирения – основных признаков МС – связан с патогенезом нарушенного обмена жирных кислот, неферментативного гликирования белков и липидов, поступающих с пищей и сопровождающих пищеварение (Кытикова О.Ю. и др., 2021). Однако до сих пор ни у кого не было подробного описания системы иммунного контроля за пищеварением и изменения специфичности пищевых антигенов (ПАГ), которые могут влиять на клеточно-гуморальные механизмы пищевой толерантности у пациентов с метаболическим синдромом (МС). Исследование роли ПАГ в качестве первичных маркеров воспаления при МС, их влияния на изменение проницаемости кишечного эпителия, а также их воздействия на реологические показатели крови, процессы трансцитоза и развитие хронического воспаления низкой интенсивности представляет значительный научный интерес (Симаненков В.И. и др., 2021; Medzhitov R., 2008). Известно, что толерантность иммунной системы к ПАГ является индуцированным процессом контроля пищеварения на трех уровнях: в мукозальном (фагоцитоз, трансцитоз, микробиота), клеточном (распознавание антигенов, регуляция Т-регуляторными клетками, продукция противовоспалительных цитокинов) и гуморальном (синтез специфических антител, продукция противовоспалительных цитокинов, образование и элиминация иммунных комплексов (ИК)). При этом пищевая толерантность инициируется ПАГ с основными их характеристиками, такими как антигенность, иммуногенность и критическая масса, их появлением в иммунокомпетентных лимфатических зонах, с дальнейшей презентацией и распознаванием. Один из эффективных гуморальных механизмов толерантности связан с синтезом специфических иммуноглобулинов

G (IgG), но не IgE, посредством которого при адекватной элиминации антигенов в составе ИК через системы фагоцитоза осуществляется сохранения постоянства антигенной нагрузки (Розенштейн А.З. и др., 2020; Tordesillas L., Berin M.C., 2020).

Риск отмены толерантности к ПАГ фактически связан с нарушением пищевого поведения человека, с изменяющимися антигенными свойствами пищи, повышением проницаемости эпителиального барьера кишечника, а также рядом свойств ПАГ, относящихся по своему антигенному строению к однотипным антигенным группам перекрестного родства – кластерам. Именно эти, строго индивидуальные, ПАГ способны инициировать повышенный синтез специфических IgG (гуморальную гиперреактивность) для обеспечения элиминации и поддержания гомеостатического равновесия числа всех антигенов, оказавшихся в большем количестве, чем допустимо физиологическими показателями контроля пищеварения (Розенштейн А.З. и др., 2020).

Одновременно с контролем пищевой толерантности, иммунная система кишечника контролирует также толерантность к разнообразию антигенов микробиоты. Вероятно, указанные процессы осуществляются по одним механизмам. В связи с этим внимание исследователей привлекает изучение баланса цитокинового профиля в процессах регуляции толерантности и, в частности, роли интерлейкина (IL) -17 в поддержании толерантности к микробиоте (Бухарин О.В., Перунова Н.Б., 2020; Стуров Н.В. и др., 2021).

В соответствии с иерархией факторов, связанных с воспалением, опосредованным проницаемостью кишечного барьера, актуальным остается изучение триггерной роли антигенов грибов рода *Candida*, в частности *Candida albicans*, и их вклада в нарушение углеводного обмена, перепрограммировании цитокинов у пациентов с ожирением и сахарным диабетом. В присутствии грибов вида *Candida albicans* показано нарушение переваривания злаковых продуктов, фруктов и овощей, усиление бродильных процессов в толстом кишечнике и, следовательно, влияние на механизмы контроля пищевой толерантности. В недавних исследованиях с ней связывают развитие системных дисбиозов и хронических иммунозависимых воспалительных процессов в кишечнике (Bronwyn L., et al, 2021).

До настоящего времени также недостаточно изучена роль основных макро- и микроэлементов, которые являются необходимыми кофакторами множества ферментативных реакций, принимающих участие в процессах пищеварения, экспрессии рецепторов иммунокомпетентных клеток, синтезе цитокинов у пациентов с риском развития МС (Скальный, А.В. и др., 2018; Попова, А.Ю. и др, 2021).

Все изложенные выше вопросы требуют подробного изучения и анализа феномена гиперреактивности к пищевым антигенам в патогенезе развития метаболического синдрома.

Степень разработанности темы исследования

В связи с многочисленными дискуссионными вопросами о вкладе в воспаление и развитие метаболического синдрома реакций иммунного реагирования к пищевым антигенам, научный интерес представляет изучение особенностей цитокинового профиля, роли *Candida albicans* и дисбаланса микро- и макроэлементов в отношении выявленной пищевой гиперреактивности. Остается открытым вопрос о том, что может являться предиктором развития метаболического синдрома.

Цель и задачи исследования

Изучить особенности и оценить роль реакций гиперреактивности к пищевым антигенам в развитии метаболического синдрома.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительный анализ концентраций специфических IgG к пищевым антигенам бродильного, молочного, яичного белка и желтка, зернового, пасленового, бобового и тыквенного кластеров в крови у добровольцев с повышенным индексом массы тела и риском развития метаболического синдрома, и у лиц, имеющих нормальный индекс массы тела.

2. Исследовать взаимосвязи цитокинового профиля крови (IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IFN- γ) и выявленных показателей реактивности к пищевым антигенам с показателями липидного и углеводного обмена у лиц с повышенным индексом массы тела и риском развития метаболического синдрома и добровольцев с нормальным индексом массы тела.

3. Установить вклад грибов вида *Candida albicans* в развитие изменений показателей реактивности к пищевым антигенам и метаболических нарушений у добровольцев с повышенным индексом массы тела и риском развития метаболического синдрома и у лиц, имеющих нормальный индекс массы тела.

4. Дать сравнительную оценку содержания минеральных элементов в образцах волос у добровольцев с повышенным и нормальным индексами массы тела; исследовать связь между отклонениями в минеральном составе волос, иммунобиохимическими показателями крови и показателями реактивности к пищевым антигенам у лиц с повышенным и нормальным индексами массы тела.

5. Оценить связь показателей гуморальной реактивности к пищевым антигенам с реологическими показателями крови.

6. Обосновать иммунопатогенетическую схему выявленной реактивности к пищевым антигенам во взаимосвязи с маркерами воспаления для оценки рисков развития

метаболического синдрома у лиц с повышенным индексом массы тела.

Научная новизна

Впервые показана причинно-следственная связь между реакциями гуморальной реактивности к пищевым антигенам, связанными с дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов крови (IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IFN- γ – с преобладанием провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-17) и показателями риска развития метаболических нарушений (повышенным индексом массы тела, дислипидемией, инсулинорезистентностью). Впервые рассмотрена роль IL-17 в риске развития и сопровождении метаболического синдрома. Показана связь отклонений (снижение содержания лития и цинка, повышение концентрации свинца) в минеральном составе организма с развитием метаболических нарушений (повышение концентрации глюкозы в крови и развитие атерогенных изменений – повышение индекса атерогенности) и воспалением (повышение концентрации IL-6 в крови).

Предложена оригинальная схема развития метаболического синдрома, опосредованного реакциями гуморальной реактивности к пищевым антигенам, повышением концентрации провоспалительных цитокинов в крови, изменением реологических показателей крови и содержания минеральных элементов в организме.

Теоретическая и практическая значимость работы

Анализ результатов исследования позволяет расширить имеющиеся представления о патогенезе метаболического синдрома. Полученные данные помогут дополнить знания о вкладе иммунологически опосредованных реакций, связанных с динамическими изменениями реактивности к пищевым антигенам, роли элиминации причинных пищевых нагрузок с предотвращением развития метаболического синдрома. В практиках врачей разных специальностей появляется новый способ прогнозирования особенностей течения метаболического синдрома. Кроме того, появляется возможность персонализированных профилактических мероприятий и коррекции уже имеющихся клинических проявлений.

Методология и методы исследования

Всего в работе были обследованы 160 человек. Все участники исследования подписывали информированное согласие на участие в исследовании, заполняли анкеты-опросники, проходили взвешивание и измерение окружности талии, сдавали образцы крови на исследование. Часть участников исследования (40 человек: 20 человек с ИМТ более 27 кг/м² и 20 человек с ИМТ, равным 18,5–25,0 кг/м²) сдавали также образцы волос. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (г. Томск) (регистрационный №5880, дата 26.04.2018).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакетов

программ Statistica v10.0, SPSS 19.0 и включала сравнение групп по биохимическим, гематологическим, эндокринным и иммунологическим показателями, результатам микро- и макроэлементного состава и показателям пищевой гиперреактивности (ГР) с использованием непараметрического теста Манна–Уитни. Поиск корреляционных связей проводился между показателями пищевой ГР и полученными результатами измеряемых параметров с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена r и показателя «отношение шансов» (ОШ).

Формулировка выводов и разработка новой схемы патогенеза развития метаболического синдрома с учетом пищевой ГР составили конечную задачу.

Работа была выполнена на базах клиничко-диагностической лаборатории и поликлинического отделения медицинского объединения «Центр семейной медицины» (ЦСМ, г. Томск), Томского регионального центра коллективного пользования научным оборудованием (г. Томск), клинической лаборатории ООО «Имунохелс Рус» (г. Москва). В исследовании применялись высокоинформативные методы.

Определяли следующие показатели:

1. Специфический IgG к 111 пищевым антигенам – методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора Allergant IgG ELISA (Biomerica, США) на базе лаборатории «Имунохелс Рус» (г. Москва).

2. Биохимические показатели (концентрации холестерина, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триацилглицеролов, глюкозы, активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) и щелочной фосфатазы, уровни общего билирубина, альбумина, креатинина, гликозилированного гемоглобина) – при помощи биохимического анализатора Ascent 200 (Польша) и наборов производства АО «Витал» (г. Санкт-Петербург), АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) в клиничко-диагностической лаборатории ООО «ЦСМ» (г. Томск). Выполняли расчет концентрации липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), значений индексов атерогенности и Нома-IR.

3. Показатели общего анализа крови (общее количество лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, индексы эритроцитов) – при помощи гематологического анализатора Mindray (Китай) в клиничко-диагностической лаборатории ООО «ЦСМ» (г. Томск).

4. Эндокринологические показатели (концентрации инсулина, тиреотропного гормона (ТТГ), Т3-свободного) – методом ИФА с использованием анализатора Stat Fax 2100 (Awareness Technology, США) и наборов производства АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) в клиничко-диагностической лаборатории ООО «ЦСМ» (г. Томск).

5. Цитокиновый профиль (IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IFN- γ) – методом ИФА на Stat Fax 2100 (Awareness Technology, США) с использованием наборов производства АО

«Вектор-Бест» (г. Новосибирск) и Cloud-Clone Corp. (США) в клинико-диагностической лаборатории ООО «ЦСМ» (г. Томск).

6. Концентрации IgG к *Candida albicans* – методом ИФА с использованием набора IgG к *Candida albicans* (Biomerica, США) в лаборатории «Иммунохелс Рус» (г. Москва).

7. Концентрации 29 микро- и макроэлементов в волосах – методом атомно-эмиссионного анализа с дуговым возбуждением спектра на базе Томского регионального центра коллективного пользования научным оборудованием (г. Томск).

Положения, выносимые на защиту

1. Изменение реактивности иммунной системы к пищевым антигенам связано с риском развития метаболического синдрома. Реактивность гуморальных реакций к пищевым антигенам казеина и сои вносит наибольший вклад в развитие метаболических нарушений (повышение индекса массы тела, развитие атерогенных изменений) и воспаления (увеличение концентрации IL-6 и IL-17).

2. Реакции гуморальной реактивности иммунной системы к грибам вида *Candida albicans* у лиц с повышенным индексом массы тела связаны с гиперреактивностью к пищевым антигенам кластера брожения и сопровождаются увеличением концентрации IgG к тростниковому сахару и концентрации глюкозы в крови.

3. Дефицит цинка, лития и накопление свинца, диагностированные в образцах волос у пациентов с повышенным индексом массы тела, сопровождают увеличение концентраций IL-6, глюкозы, холестерина, ЛПНП в крови, индекса атерогенности и являются дополнительным риском в развитии метаболического синдрома.

4. Повышенные показатели гуморальной реактивности к пищевым антигенам бродильного, молочного, яичного белка и желтка, зернового, плесневого, бобового и тыквенного кластеров являются предикторами развития метаболического синдрома и связаны с увеличением концентрации провоспалительных IL-6 и IL-17, индексов инсулинорезистентности и атерогенности, а также общего содержания лейкоцитов, изменениями реологических параметров крови (снижением уровня эритроцитов с одновременным увеличением их объема и повышением содержания тромбоцитов) в крови у лиц с повышенным индексом массы тела.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует следующим пунктам паспорта специальности 3.3.3. Патологическая физиология: п. 1. Исследование особенностей этиологических факторов, вызывающих развитие повреждения, и характера их воздействия на уровне клеток, органов и систем организма; п. 2. Изучение механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенных факторов, в том числе механизмов

формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний; п. 7. Изучение реактивности и резистентности организма, комплекса его видовых, этнических, половых, возрастных, конституциональных, генетических и других индивидуальных особенностей, определяющих характер его реагирования на действие внешних патогенных факторов. Указанные пункты подтверждаются положениями, выносимыми на защиту, и полученными в ходе исследования данными. Пищевая гиперреактивность, согласно полученным нами данным, является этиологическим фактором развития метаболического синдрома и оказывает воздействие на органы и системы организма. Пищевая гиперреактивность обуславливается индивидуальными и генетическими особенностями организма, а также является предиктором воспаления, которое является типовым патологическим процессом.

Диссертация соответствует следующим пунктам паспорта специальности 3.2.7. Иммунология: п. 5. Изучение патогенеза иммуноопосредованных (аллергии, первичные и вторичные иммунодефициты, аутоиммунные болезни) и других заболеваний; п. 6. Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических и других иммунопатологических заболеваний. Данные пункты специальности подтверждаются положениями, выносимыми на защиту, а именно роли гиперреактивности как предиктора развития ожирения и метаболических нарушений, а также новыми индивидуальными возможностями в профилактике и лечении метаболического синдрома на основе концентраций специфических IgG к пищевым антигенам.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обеспечена достаточным объемом материала, использованием актуальных и высокоинформативных современных методов исследования. Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью соответствующих методик доказательной медицины.

Основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на V Европейском конгрессе «ECOPRAM: Preventive, Regenerative, Anti-aging Medicine» (Санкт-Петербург, 2016); XVI Всероссийском конгрессе «Фундаментальные и прикладные аспекты нутрициологии и диетологии. Качество пищи» (Москва, 2016); II Конгрессе «Здравоохранение России. Технологии опережающего развития» (Томск, 2016); Всероссийской конференции с международным участием «Здоровье и качество жизни» (Иркутск, 2018), III Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых «Экология и здоровье населения» (Иркутск, 2018) (по результатам конкурсного отбора представленная по материалам исследований работа заняла 3-е место), Форуме по 5P-медицине и внедрению генетического тестирования в практику (Сколково, II Global Genetic Forum) (Москва, 2019). IV

Международном конгрессе «Активное долголетие» (Москва, 2022).

Внедрение результатов исследования в практику

Оформлены методические рекомендации для врачей общей врачебной практики и врачей-эндокринологов ООО «Центр семейной медицины» (г. Томск). Результаты работы внедрены в учебный процесс кафедры патофизиологии и кафедры иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск).

Личный вклад автора

В данной работе широко был использован личный вклад автора. В процессе ее выполнения был осуществлен набор клинического материала, проведены лабораторные исследования, а также сформирована база данных результатов исследования. Полученные данные были подвергнуты статистической обработке и их интерпретации. На основе анализа были сформулированы выводы и практические рекомендации.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, из них: 1 научная статья в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России; 2 научные статьи в изданиях, индексируемых в международных базах данных (Scopus, Pub Med); 4 иные публикации по результатам исследования; 6 тезисов в сборниках материалов конференций разного уровня; 1 патент РФ на изобретение.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 115 страницах машинописного текста, содержит 24 таблицы и иллюстрирована 10 рисунками. Текст работы состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего 121 источник, из которых 61 – отечественных авторов и 60 – зарубежных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на кафедре патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск), в лабораторном и поликлиническом отделениях Медицинского объединения «Центр семейной медицины» (ООО «ЦСМ», г. Томск), а также в Томском региональном центре коллективного пользования научным оборудованием (г. Томск).

Объектом исследования являлись 160 добровольцев.

Основная группа в количестве 110 человек (55 мужчин и 55 женщин) была представлена лицами в возрасте от 20 до 55 лет, имеющими повышенный индекс массы тела (ИМТ > 27,0 кг/м²). В основную группу входили как добровольцы с уже имеющимися признаками МС (ожирение, инсулинорезистентность (или сахарный диабет (СД) 2-го типа), повышенный уровень триацилглицеролов, сниженный уровень ЛПВП, ИМТ более 27,0 кг/м² и длина окружности талии у мужчин – более 94 см, у женщин – более 80 см). Данные участники исследования были набраны на базе поликлинического отделения ООО «ЦСМ» (г. Томск). Все волонтеры подписывали информированные согласия на участие в исследовании, заполняли специальные анкеты, проходили взвешивание, измерение длины окружности талии и сдавали венозную кровь натощак для определения лабораторных показателей.

Индекс массы тела более 27,0 кг/м² был принят для основной группы в связи имеющимся данными исследований, свидетельствующими о том, что у лиц с ИМТ > 27,0 кг/м² отмечается заметный рост частоты развития артериальной гипертензии, болезней сердца и СД 2-го типа, являющихся составляющими МС (Барановский А.Ю., Ворохобина Н.В., 2007). В связи с этим ИМТ > 27,0 кг/м² был принят в качестве обязательного критерия риска развития МС для набора добровольцев в основную группу.

Критериями включения в основную группу являлись:

- возраст от 20 до 55 лет;
- ИМТ > 27,0 кг/м²;
- длина окружности талии у мужчин – более 94 см, у женщин – более 80 см.

Критерии исключения:

- наличие в анамнезе диагностированных онкологических, аллергических и аутоиммунных заболеваний;
- отсутствие подписанного информированного согласия на участие в исследовании и заполненных анкет.

Средний возраст женщин в основной группе составил 39 (33–48) лет, мужчин – 39 (30–46) лет. Индекс массы тела у женщин составил 31,2 (29,1–35,8) кг/м², у мужчин – 31,0 (28,1–35,6) кг/м².

При представлении данных пищевой ГР и минерального состава образцов волос учитывался только ИМТ. Количество волонтеров, у которых определяли концентрацию специфических IgG к ПАГ, составляло 110 человек (55 женщин и 55 мужчин). Исследование минерального состава образцов волос было проведено у 20 человек (10 мужчин и 10 женщин).

При анализе данных пищевой ГР для получения более полной информации было проведено дополнительное деление основной группы (ИМТ > 27,0 кг/м², 110 человек) в

зависимости от значения ИМТ на три подгруппы:

- 1) лица с ИМТ 27,0–29,9 кг/м² (45 человек: 23 женщины и 22 мужчины);
- 2) лица с ИМТ 30,0–34,9 кг/м² (41 человек: 19 женщин и 22 мужчины);
- 3) лица с ИМТ 35,0 кг/м² и более (24 человека: 13 женщин и 11 мужчин).

На момент начала исследования у лиц с ИМТ, равным 27,0–29,9 кг/м² (1-я подгруппа основной группы), отсутствовали такие установленные диагнозы, как «ожирение», «гипертоническая болезнь», «СД 2-го типа», «ишемическая болезнь сердца». Добровольцы с указанным ИМТ не принимали никаких препаратов для лечения перечисленных заболеваний.

У всех добровольцев с ИМТ 30,0–34,9 кг/м² (2-я подгруппа основной группы) на момент начала исследования уже был установлен диагноз «ожирение» (в 100% случаев).

У лиц с ИМТ 35,0 кг/м² и более (3-я подгруппа основной группы) на момент начала исследования были установлены диагнозы: «ожирение» (в 100% случаев), «гипертоническая болезнь» (70,8%), «СД 2-го типа» (62,5%), «ишемическая болезнь сердца» (54,2% случаев). Добровольцы с перечисленными установленными диагнозами принимали препараты, соответствующие диагнозам (статины, сахароснижающие препараты из группы бигуанидов), получали антигипертензивную терапию в виде ингибитора ангиотензинпревращающего фермента или β-адреноблокатора в комбинации с диуретиком.

Группа сравнения состояла из 50 человек (25 мужчин и 25 женщин) в возрасте от 20 до 55 лет с нормальным ИМТ (18,5–25,0 кг/м²), которые были набраны на базе поликлинического отделения ООО «ЦСМ» (г. Томск).

Критерии включения в группу сравнения:

- возраст 20–55 лет;
- значение ИМТ – от 18,5 до 25,0 кг/м².

Критерии исключения из группы сравнения:

- наличие в анамнезе онкологических, аллергических, аутоиммунных и желудочно-кишечных заболеваний;
- отсутствие подписанного информированного согласия на участие в исследовании и заполненных анкет.

Средний возраст женщин в группе сравнения составил 28 (23–40) лет, мужчин – 33 (26–45) лет. ИМТ у женщин был равен 21,0 (20,3–22,3) кг/м², у мужчин – 23,4 (22,5–24,5) кг/м².

Количество волонтеров в группе сравнения, у которых была определена концентрация специфических IgG к пАГ, составляло 40 человек (20 женщин и 20 мужчин). Минеральный состав образцов волос определяли у 20 участников исследования (10 мужчин и 10 женщин).

Для статистической обработки полученных данных были использованы пакеты программ Microsoft Excel 2010, Statistica v 10.0 (StatSoft, Inc., США) и SPSS 19.0. Качественные признаки представлены в виде абсолютного числа добровольцев с данным признаком и процента их количества в группе. Количественные данные представлены в виде медианы Me , 25-го и 75-го квартилей ($Q_{25}-Q_{75}$) из-за отсутствия нормального распределения переменных. Нормальность распределения переменных проверяли с использованием метода Шапиро-Уилка.

При сравнении средних значений групповых независимых количественных признаков был применен непараметрический тест Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Для оценки статистической взаимосвязи между двумя количественными показателями использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Связь между качественными признаками определяли с использованием критерия Фишера (двусторонний) и отношения шансов (ОШ).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе мы выполнили ряд исследований, позволивших установить особенности феномена пищевой ГР в развитии опосредованного иммунного воспаления, связанного с метаболическими нарушениями, и выявили общие закономерности нарушений механизмов пищевой толерантности и их роль в развитии метаболического синдрома.

Согласно полученным нами данным при оценке реакций иммунной системы на пищевые антигены (Рисунок 1), частота встречаемости реакций на ПАГ в группе добровольцев с ИМТ $> 27,0$ кг/м² была выше, чем в группе лиц с нормальным индексом массы тела.



а



Рисунок 1 – Частота встречаемости IgG-опосредованной гиперреактивности в группе лиц с индексом массы тела более 27,0 кг/м² (110 человек) (а) и равным 18,5–25,0 кг/м² (40 человек) (б)

Наибольшие отличия по частоте встречаемости признаков ГР были обнаружены в кластерах молочных и бобовых продуктов.

Полученные результаты по концентрациям IgG к ПАГ в исследуемых группах показали, что в основной группе пациентов с повышенным ИМТ в сравнении с лицами, у которых отмечался нормальный ИМТ, концентрации sIgG к изучаемым пищевым антигенам были статистически значимо выше на продукты из молочного (казеин, молоко коровье, творог, сыр твердый), бобового (соя, фасоль) и бродильного (виноград) кластеров (Таблица 1).

Таблица 1 – Концентрация специфического IgG в крови (мкг/мл) у лиц с повышенным и нормальными индексами массы тела, *Me (Q25–Q75)*

Показатель	Основная группа (ИМТ > 27,0)	Группа сравнения (18,5 < ИМТ < 25,0)	U-критерий Манна-Уитни и уровень значимости <i>p</i>
Дрожжи пекарские	130 (100–209)	125 (109–160)	U = 2008; <i>p</i> = 0,82
Дрожжи пивные	100 (69–142)	98 (63–147)	U = 2119; <i>p</i> = 0,73
Мед	122 (92–168)	134 (90–166)	U = 2108; <i>p</i> = 0,39
Виноград	142 (116–201)	125 (91–171)	U = 1699; <i>p</i> = 0,03
Сахар тростниковый	120 (82–187)	104 (85–146)	U = 1159; <i>p</i> = 0,63
Солод	93 (75–133)	96 (70–119)	U = 1179; <i>p</i> = 0,62
Казеин	88 (49–211)	49 (31–79)	U = 1258; <i>p</i> = 0,001
Молоко коровье	112 (76–178)	98 (64–118)	U = 1735; <i>p</i> = 0,048
Творог	88 (57–201)	63 (51–86)	U = 1420; <i>p</i> = 0,001
Сыр твердый	88 (54–169)	55 (39–86)	U = 1388; <i>p</i> = 0,001
Йогурт	98 (74–226)	85 (69–128)	U = 984; <i>p</i> = 0,07

Продолжение Таблицы 1

Показатель	Основная группа (ИМТ > 27,0)	Группа сравнения (18,5 < ИМТ < 25,0)	U-критерий Манна-Уитни и уровень значимости <i>p</i>
Масло сливочное	99 (68–223)	80 (68–112)	U = 1036; <i>p</i> = 0,15
Сыр плавленый	87 (61–212)	78 (60–101)	U = 1013; <i>p</i> = 0,11
Глютен	76 (58–89)	73 (53–83)	U = 1906; <i>p</i> = 0,21
Пшеница	89 (60–120)	81 (57–108)	U = 1896; <i>p</i> = 0,19
Овес	76 (57–101)	87 (61–125)	U = 1823; <i>p</i> = 0,11
Рожь	71 (52–95)	79 (60–97)	U = 2075; <i>p</i> = 0,59
Пшено	70 (56–88)	76 (51–95)	U = 2197; <i>p</i> = 0,98
Картофель	57 (39–88)	70 (49–98)	U = 1886; <i>p</i> = 0,18
Томаты	97 (78–114)	96 (80–109)	U = 2118; <i>p</i> = 0,72
Баклажаны	61 (41–80)	59 (40–79)	U = 2155; <i>p</i> = 0,84
Перец зеленый	98 (68–152)	97 (52–136)	U = 1933; <i>p</i> = 0,25
Перец острый	148 (97–206)	152 (111–197)	U = 2177; <i>p</i> = 0,92
Табак	163 (107–231)	142 (110–190)	U = 1061; <i>p</i> = 0,20
Соя	95 (73–120)	76 (54–97)	U = 1442; <i>p</i> = 0,001
Фасоль	95 (72–122)	74 (54–100)	U = 1580; <i>p</i> = 0,01
Горох	77 (56–96)	64 (53–86)	U = 1799; <i>p</i> = 0,08
Огурец	71 (62–83)	72 (57–82)	U = 2088; <i>p</i> = 0,63

Примечание: ИМТ – индекс массы тела

Присутствие установленных изменений в частоте встречаемости IgG-опосредованной ГР к продуктам молочного кластера в группе лиц с ИМТ > 27,0 кг/м² объясняется, вероятно, сформированным феноменом приобретенной (вторичной) лактазной недостаточности. Как известно, вторичная лактазная недостаточность приводит к дисбалансу в функционировании пищеварения, нарушению качественного и количественного состава микробиоты, повышенной проницаемости кишечной стенки, а значит, может являться важным признаком нарушений в контроле пищевой толерантности (Curry A., 2013). Выявленная повышенная частота ГР к белку казеину, входящему в состав всех молочных продуктов, объясняется особенностями его переваривания. Казеин – самый тяжело усвояемый из всех пищевых белков, он плохо подвергается ферментативному расщеплению. На наш взгляд, этому может способствовать наличие воспалительных реакций в желудке, связанных с нарушением микробиоты, атрофических изменений слизистой, снижением кислотности на фоне активного применения

населением препаратов «ингибитор протонной помпы» (ингибитор H⁺-K⁺-АТФ-азы), а также генетически опосредованной недостаточности активности ферментов желудка. Нерасщепленные фрагменты белка казеина могут попадать в подслизистый слой кишечника, способствуя развитию воспаления с нарушением микробиоты, а затем, благодаря наличию механизма трансцитоза, попадать в лимфоток и далее в кровоток с образованием ЦИК. Последние могут сорбироваться на Fc-рецепторах клеток, изменяя состояние эндотелия мелких сосудов, активируя выброс цитокинов и брадикининов, а также реакции фагоцитоза, нарушая целостность клеток с дальнейшим появлением антигенов второго и третьего порядка (аутоантигенов) с развитием воспаления, которое будет распространяться на близлежащие ткани и органы.

Зарегистрированная нами повышенная частота встречаемости реакций ГР на ПАГ из кластера бобовых может объясняться особенностями их антигенов. В бобовых основные антигены – белки лектины. Лектины бобовых повышают проницаемость стенок кишечника, повреждают его внутреннюю оболочку, а также способны стимулировать выработку гистамина.

Перечисленные факты могут быть связаны с процессами пищевой дезадаптации, приводящими к изменениям в микробиоте кишечника и развитию воспаления, которое способно стать стартовым звеном в формировании ожирения. С целью более подробного анализа показателей пищевой ГР в группе лиц с повышенным ИМТ были проведены сравнительная оценка частоты встречаемости реакций пищевой ГР и анализ значений концентраций sIgG к ПАГ внутри основной группы в зависимости от показателей ИМТ и степени ожирения.

При рассмотрении частоты встречаемости пищевой гиперреактивности внутри основной группы мы наблюдали минимальную разницу (не более 11%) между частотами встречаемости IgG-опосредованной ГР в подгруппе с предожирением, ожирением 1-й степени и ожирением 2-й и 3-й степени. Данные результаты свидетельствуют об отсутствии разнице в частоте встречаемости ГР внутри основной группы, но значимых различиях по сравнению с группой сравнения.

Таблица 2 – Биохимические и эндокринологические показатели у лиц с повышенным и нормальным индексами массы тела, Me (Q25–Q75)

Показатель	Референсные значения	Женщины		Мужчины	
		группы сравнения (25 человек)	основной группы (60 человек)	группы сравнения (25 человек)	основной группы (60 человек)
Холестерол, ммоль/л	<5,2	4,70 (4,20–5,20)	5,40 (4,55–5,88)*	4,82 (4,40–5,30)	5,40 (4,70–6,10)**

Продолжение Таблицы 2

Показатель	Референс-ные значения	Женщины		Мужчины	
		группы сравнения (25 человек)	основной группы (60 человек)	группы сравнения (25 человек)	основной группы (60 человек)
ЛПВП, ммоль/л	Жен: 1,0–2,1 Муж: 0,9–1,8	1,70 (1,50–1,90)	1,31 (1,20–1,70)**	1,30 (1,24–1,60)	1,20 (1,10–1,40)**
ЛПНП, ммоль/л	<3,5	2,50 (2,26–3,10)	3,43 (2,77–4,00)***	3,00 (2,50–3,40)	3,50 (2,80–4,30)*
Индекс атерогенности	<3,0	1,77 (1,47–2,06)	2,86 (2,08–3,64)***	2,46 (2,00–2,78)	3,42 (2,81–4,27)***
АЛТ, Е/л	Жен: <31 Муж: <40	15,0 (10,0–18,0)	21,0 (14,0–32,0)*	19,0 (16,0–25,0)	29,0 (19,0–47,0)**
АСТ, Е/л	Жен: <31 Муж: <38	17,0 (14,0–21,0)	21,0 (17,0–25,0)*	23,0 (19,0–28,0)	22,0 (16,0–25,0)
Билирубин общий, мкмоль/л	8,5–20,5	13,0 (10,1–16,0)	10,3 (7,8–13,5)*	14,8 (11,2–21,5)	13,1 (9,4–17,8)
Креатинин, мкмоль/л	Жен: 53–106 Муж: 71–115	72,0 (66,0–83,0)	75,0 (66,0–89,0)	86,0 (79,0–96,0)	87,0 (74,0–99,0)
ЩФ, Е/л	70–270	117 (95–164)	124 (95–197)	120 (75–163)	152 (90–203)*
Альбумин, г/л	35–50	43 (41–45)	43 (41–45)	45 (44–49)	44 (43–47)
Глюкоза, ммоль/л	3,5–6,1	4,5 (4,2–4,9)	5,15 (4,75–5,7)***	4,8 (4,5–5,2)	5,3 (4,9–5,8)***
HbA1c, %	< 6	4,7 (4,4–5,1)	5,0 (4,2–5,8)	4,7 (4,0–5,1)	5,3 (4,4–6,0)*
Инсулин, мкЕд/мл	2,7–10,4	4,6 (3,5–5,4)	6,5 (5,4–11,0)***	5,3 (3,2–6,7)	8,0 (5,4–12,5)***
Индекс ИР	< 2,7	0,90 (0,75–1,06)	1,64 (1,12–2,94)***	1,04 (0,73–1,31)	1,90 (1,23–3,05)**
ТЗсв., пмоль/л	2,6–5,7	3,00 (2,70–3,90)	2,97 (2,12–3,76)	2,70 (1,32–3,50)	3,55 (2,70–4,15)*
ТТГ, мЕд/л	0,4–4,0	1,70 (1,20–2,40)	1,85 (1,30–4,10)	2,00 (1,60–4,55)	2,00 (1,30–3,50)

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ по сравнению с лицами того же пола в группе сравнения, ТЗ св. – трийодтиронин свободный, ТТГ – тиреотропный гормон, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, АЛТ – аланиаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ТГ – триацилглицеролы, HbA1c – гликированный гемоглобин

Обнаруженные изменения биохимических и эндокринологических показателей в группе лиц с ИМТ более 27 кг/м² (см. Таблицу 2) были характерны для развития метаболического и показывают наличие метаболических нарушений в основной группе. С целью оценки показателей воспаления и реологических свойств крови участников исследования был проведен сравнительный анализ иммунологических и гематологических показателей (Таблица 3) в исследуемых группах добровольцев с нормальным и повышенным ИМТ.

Таблица 3 – Иммунологические и гематологические показатели у волонтеров с повышенным и нормальным индексами массы тела, $Me (P25-P75)$

Показатель	Референс-ные значения	Женщины		Мужчины	
		группы сравнения (25 человек)	основной группы (60 человек)	группы сравнения (25 человек)	основной группы (60 человек)
Гемоглобин, г/л	Жен: 121–150 Муж: 130–160	122 (117–128)	130 (124–137)*	145 (143–153)	147 (141–1520)
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$	Жен: 3,8–5,2 Муж: 4,0–5,6	4,4 (4,1–4,5)	4,5 (4,3–4,8)*	5,0 (4,8–5,1)	5,0 (4,7–5,2)
Тромбоциты, г/л	170–380	227 (196–263)	251 (200–294)	237 (168–263)	223 (191–257)
ОКЛ, г/л	4–9	5,4 (5,0–6,2)	6,8 (5,5–8,4)***	5,4 (4,9–6,0)	6,4 (5,5–7,9)**
Гамма интерферон, пг/мл	0–10	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)
IL-6, пг/мл	0–10	0,2 (0,0–0,5)	1,9 (0,8–3,2)***	0,8 (0,0–2,1)	1,7 (0,8–3,2)***
IL-10, пг/мл	0–20	2,8 (0,9–6,8)	3,6 (0,3–7,8)	3,1 (0,0–6,5)	5,1 (1,0–7,4)*
IL-4, пг/мл	0–10	0,0 (0,0–0,8)	0,5 (0,0–1,1)	0,6 (0,0–1,2)	0,0 (0,0–1,1)
IL-17, пг/мл	0–20	0,3 (0,0–1,0)	2,0 (1,0–2,2) *	0,0 (0,0–0,1)	1,0 (0,3–3,0) *

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ по сравнению с лицами того же пола в группе сравнения, ОКЛ – общее количество лейкоцитов, IL – интерлейкин

Таким образом, было обнаружено статистически значимое повышение значений концентрации в крови провоспалительных цитокинов IL-6, IL-17 и общего количества лейкоцитов в группе лиц с повышенным ИМТ (как у мужчин, так и у женщин) в сравнении с группой лиц, имеющих нормальный ИМТ (Таблица 3).

Оценка роли грибов *Candida albicans* в развитии пищевой ГР и метаболических нарушений была показана на основании сравнения концентраций специфических IgG к *Candida albicans* и выявления корреляционных связей между показателями специфического IgG к *C. albicans* и пищевым антигенам продуктов брожения, значениями биохимических показателей в крови представителей исследуемых групп.

Установлено, что в группе лиц с повышенным ИМТ значения sIgG к *Candida albicans* ($U = 1514$; $p = 0,003$) были статистически значимо выше по сравнению с таковыми в группе добровольцев с нормальным ИМТ. На основании полученных результатов была установлена статистически значимая связь между значениями специфического IgG к тростниковому сахару ($R_s = 0,43$; $p < 0,05$), концентрациями глюкозы в крови ($R_s = 0,31$; $p < 0,05$) и специфического IgG к *C. albicans*, что свидетельствует о вероятной связи между ГР к

продуктам брожения (в частности, тростниковому сахару), повышением уровня глюкозы крови и дрожжевой сенсibilизации. Полученные данные подтверждают роль *Candida albicans* в развитии ГР и метаболических нарушениях.

Анализ результатов исследования по концентрациям токсичных, потенциально токсичных и условно эссенциальных элементов показал, что в группе лиц с повышенным ИМТ содержание свинца (0,64 (0,35–1,00); $p < 0,05$) в образцах волос было статистически значимо выше по сравнению с таковым у волонтеров, имеющих нормальный ИМТ (0,33 (0,23–0,67)). Оценка полученных нами данных по концентрациям эссенциальных элементов показал, что в группе лиц с повышенным ИМТ концентрация цинка (205 (125–338); $p < 0,05$) в образцах волос была статистически значимо ниже, по сравнению с таковой у волонтеров с нормальным ИМТ (240 (202–462)). Полученные нами значения концентраций свинца и цинка согласуются с данными литературы, в которой рассматриваются роль свинца в биосинтезе холестерина и связь цинка с продукцией провоспалительных цитокинов (Kamer V., et al., 2012; Галушкина Е.А. и др., 2014; Аумолдаева З.М. и др., 2017).

Результаты исследования (Таблица 4) подтвердили влияние свинца на липидный обмен, описанное в литературе. Было показано наличие связи микроэлемента свинца, как кофактора для активации ферментов биосинтеза холестерина (Галушкина Е.А. и др., 2014; Аумолдаева З.М. и др., 2017).

Таблица 4 – Связь концентрации свинца с изменениями в липидном профиле

Показатель	Свинец	
	Количество добровольцев	Корреляционный коэффициент Спирмена
Холестерол	40	0,38*
ЛПНП	40	0,33*
Индекс атерогенности	40	0,34*

Примечание. * - $p < 0,05$ – уровень значимости, ЛПНП – липопротеины низкой плотности

На основании полученных нами результатов была установлена умеренная статистически значимая обратная связь между концентрациями лития в образцах волос и глюкозы в крови ($R_s = -0,45$; $p < 0,05$). Данное взаимодействие согласуется с возможностью микроэлемента лития оказывать влияние на снижение концентрации глюкозы в крови.

Результаты нашего исследования показывают, что в исследуемых группах добровольцев была установлена умеренная статистически значимая связь между концентрациями цинка в образцах волос и IL-6 в крови ($R_s = -0,45$; $p < 0,05$). Таким образом, анализ состава микро- и

макроэлементов в образцах волос добровольцев позволил выявить связь метаболических нарушений, сопряженных с признаками воспаления (повышение концентрации IL-6 в крови) с изменениями концентраций свинца, лития и цинка.

Было выявлено, что феномен пищевой ГР сочетается с недостатком минеральных элементов. Данное положение отображается в корреляции между концентрациями кальция и показателями пищевой ГР к кластеру молочных продуктов (Таблица 5).

Таблица 5 – Связь кальция с показателями пищевой гиперчувствительности

Показатель	Кальций	
	Количество добровольцев	Корреляционный коэффициент Спирмена
sIgG к казеину	40	-0,54*
sIgG к коровьему молоку	40	-0,36*
sIgG к творогу	40	-0,52*

Примечание. * – $p < 0,05$ – уровень значимости, sIgG – специфический иммуноглобулин G

Представленные в Таблице 5 результаты показывают, что пищевая дезадаптация к антигенам молочного кластера приводит к потере кальция в организме, установленного в пробах волос добровольцев в группе с ИМТ > 27 кг/м². Данный факт можно объяснить тем, что при наличии у человека пищевой ГР нарушаются процессы не только ферментации молочных продуктов, но и всасывания в кишечнике минеральных элементов, в первую очередь кальция, которым богаты молочные продукты. Для оценки риска развития МС был проведен корреляционный анализ между наличием признаков гиперреактивности на пищевые антигены, иммунологическими, гематологическими и эндокринно-биохимическими параметрами.

У лиц с ГР к казеину вероятность наличия атерогенных изменений оказалась в 2,68 раза выше, чем у волонтеров без ГР к казеину (ОШ 2,68 (1,33; 5,42)). Этот факт может объясняться попаданием нерасщепленных достаточным образом фрагментов белка казеина в подслизистый слой кишечника, а затем благодаря наличию механизма трансцитоза, попаданием их в лимфотоки далее в кровоток, с образованием ЦИК. Циркулирующие иммунные комплексы могут сорбироваться на FcR клеток, вызывая воспаление эндотелия мелких сосудов и атерогенные изменения, а также активируя выброс провоспалительных цитокинов, способствующих развитию липидных нарушений [Розенштейн М.Ю. и др., 2015; Худякова М.И. и др., 2019]. Согласно полученным данным, была установлена статистически значимая корреляционная связь между повышенной массой тела (ИМТ >27 кг/м²) и ГР к казеину (ОШ 8,865 (2,575; 30,513)), сое (ОШ 5,559 (1,846; 16,738)) и глютену ($F = 0,00359$; $p < 0,05$).

Нами было установлено наличие статистически значимой связи между увеличением количества лейкоцитов в крови и показателями гиперчувствительности к пекарским дрожжам. Вероятность повышения уровня лейкоцитов в крови оказалась в 7,9 раза выше у людей с ГР к пекарским дрожжам, чем без таковой (ОШ 7,91 (1,02; 61,59)).

В ходе анализа полученных данных было установлено, что в исследуемых группах имеется статистически значимая связь между концентрациями IL-17 в крови и IgG к ПАГ казеина ($R_s = 0,32$; $p < 0,05$). Этот факт подтверждает предполагаемую нами роль IL-17 в поддержании иммунного гомеостаза в кишечнике. В ходе исследования была установлена статистически значимая связь между концентрацией провоспалительного цитокина IL-6 в крови и метаболическими нарушениями (развитием атерогенных изменений ($R_s = 0,40$; $p < 0,05$) и ИР ($R_s = 0,36$; $p < 0,05$)) у представителей исследуемых групп. Данный факт может быть связан с ролью IL-6 в развитии ИР и липидных нарушений [Каштальян О.А. Ушакова Л.Ю., 2017]. С целью оценки вклада пищевых антигенов в реологический дисбаланс были проанализированы количество (общее количество эритроцитов, тромбоцитов) и индексы (индексы эритроцитов) форменных элементов крови в связи с концентрацией специфических IgG к пищевым антигенам (казеин, соя), имеющую уже ранее подтвержденную нами роль в развитии воспаления и метаболических нарушений. В ходе исследования нами выявлены статистически значимые связи между общим количеством тромбоцитов ($r = 0,213$; $p < 0,05$), эритроцитов ($r = -0,211$; $p < 0,05$), средним объемом эритроцита ($r = 0,339$; $p < 0,05$) и концентрацией IgG к казеину в крови, а также между концентрацией sIgG к сое и количеством тромбоцитов ($r = 0,231$; $p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

1. Концентрация IgG к пищевым антигенам молочного и бобового кластеров в крови у лиц с повышенным индексом массы тела и риском развития метаболического синдрома (вне зависимости от выраженности увеличения массы тела – предожирение, ожирение 1–3-й степени) выше, чем у волонтеров с нормальным индексом массы тела.

2. Гиперреактивность к пищевым антигенам казеина, сои и глютена во взаимосвязи с повышенными индексами массы тела и атерогенности, увеличением концентрации интерлейкинов-6 и -17 в крови предрасполагает к развитию метаболического синдрома.

3. Увеличение концентрации специфических IgG к *Candida albicans* у лиц с повышенным индексом массы тела связана с развитием гиперреактивности к продуктам брожения и сопровождается повышением концентрации специфических IgG к тростниковому сахару и глюкозы в крови.

4. Минеральный состав волос у лиц с повышенным индексом массы тела

характеризуется снижением концентраций лития и цинка при увеличении содержания свинца. Определяется обратная связь между концентрацией цинка в волосах и интерлейкина-6 в крови и концентрацией лития в волосах и глюкозы в крови при наличии прямой корреляции между концентрацией свинца в волосах и индексом атерогенности, содержанием холестерина и ЛПНП в крови.

5. Повышение концентрации специфических IgG к антигенам молочного кластера в крови у обследуемых добровольцев коррелирует со снижением концентрации кальция в волосах, что свидетельствует о возможной связи между нарушением всасывания минеральных элементов содержащихся в кластере продуктов, к антигенам которых имеется пищевая гиперреактивность.

6. Гиперреактивность к пищевым антигенам казеина и сои способствует количественным и структурным изменениям форменных элементов крови – снижению количества эритроцитов, повышению количества тромбоцитов в крови и увеличению среднего объема эритроцитов.

7. Гиперреактивность к пищевым антигенам бродильного, молочного, яичного белка и желтка, зернового, плесневого, бобового и тыквенного кластеров у лиц с повышенным индексом массы и риском развития метаболического синдрома связана с увеличением концентраций холестерина, триацилглицеролов, липопротеинов низкой плотности, глюкозы и инсулина в крови, а также индексов атерогенности и инсулинорезистентности. При этом повышаются общее количество лейкоцитов и концентрация интерлейкинов-6 и -17 в крови, а концентрации интерлейкинов-4, -10, интерферона-гамма в крови остаются неизменными, что свидетельствует о развитии индуцированного пищевой гиперреактивностью воспаления, метаболических нарушений и роли пищевой гиперреактивности как предиктора развития метаболического синдрома.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В результате проведенного исследования сформулированы практические рекомендации для обоснования программы индивидуальной коррекции, реабилитации и профилактики системных расстройств, связанных с развитием метаболического синдрома для пациентов с повышенным индексом массы тела.

1. Для уменьшения риска развития метаболических нарушений у лиц с повышенным индексом массы тела целесообразно использовать только персонализированные подходы в формировании элиминационных диет, основанные на диагностике IgG-опосредованных реакций гиперреактивности иммунной системы к пищевым антигенам.

2. Получение более точного прогноза риска развития метаболического синдрома возможно при одновременной оценке биохимических показателей, цитокинового профиля, минерального статуса и концентраций специфических IgG к пищевым антигенам.

3. Снижение показателей инсулинорезистентности возможно с проведением комплекса мероприятий, включающих противогрибковую терапию с персонализированной элиминационной диетой.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Пищевая непереносимость молочных продуктов как маркер диетологической толерантности иммунной системы у пациентов с метаболическим синдромом / **П. С. Новиков**, Н. А. Черевко, С. Э. Кондаков, А. З. Розенштейн, М. Ю. Розенштейн, Б. Р. Резапов // Материалы XVI Всероссийского конгресса нутрициологов и диетологов с международным участием, посвященного 100-летию со дня рождения основателя отечественной нутрициологии А. А. Покровского. Москва, 2–4 июня 2016 г. // Вопросы питания. – 2016. – Т. 85, № 2. – С. 58.

2. Influence of immunological tolerance to food antigens for the development of metabolic syndrome / N. Cherevko, **P. Novikov**, S. Kondakov, A. Rozenshteyn, M. Rozenshteyn, B. Rezapov // Book of Abstracts «The V European Congress of Preventive, Regenerative and Anti-Aging Medicine». St. Petersburg, Russia, Sept 8–10, 2016. – St. Petersburg, 2016. – P. 29–31.

3. Гиперчувствительность к пищевым антигенам как предиктор развития метаболического синдрома / **П. С. Новиков**, Н. А. Черевко, С. Э. Кондаков, Б. Р. Резапов, А. З. Розенштейн, М. Ю. Розенштейн, В. В. Новицкий // Цитокины и воспаление. – 2016. – Т. 15, № 3–4. – С. 280–284.

4. Специфическая гиперчувствительность к пищевым антигенам – триггер развития анемии и гипотиреоза / **П. С. Новиков**, Н. А. Черевко, С. Э. Кондаков, А. З. Розенштейн, М. Ю. Розенштейн // Российский иммунологический журнал. – 2017. – Т. 11 (20), № 4. – С. 740–742.

5. Роль нарушения пищевой толерантности в развитии метаболического синдрома / **П. С. Новиков**, Н. А. Черевко, А. В. Скирневская, А. С. Стоянов, О. А. Муравейник, С. Э. Кондаков, М. Ю. Розенштейн, А. З. Розенштейн, Б. Р. Резапов : Материалы XVI Всероссийского научного форума с международным участием имени академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге», 5–8 июня 2017 г. // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19. – С. 289.

6. Вклад гиперчувствительности к пищевым антигенам в развитии метаболического синдрома / **П. С. Новиков**, Н. А. Черевко, С. Э. Кондаков, М. Ю. Розенштейн, А. З. Розенштейн, Б. Р. Резапов // Материалы XVII Всероссийского конгресса с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты нутрициологии и диетологии. Лечебное, профилактическое и спортивное питание», Москва, 29–31 октября 2018 г. – Вопросы питания. – 2018. – Т. 87, № 5. – С. 105–106.

7. Роль ИЛ-17 в развитии пищевой гиперчувствительности и метаболических нарушений / **П. С. Новиков**, Н. А. Черевко, О. А. Муравейник, С. Э. Кондаков, Б. Р. Резапов, А. З. Розенштейн, М. Ю. Розенштейн // *Материалы XXV Всемирного конгресса по реабилитации и иммунореабилитации // Аллергология и иммунология.* – 2018. – Т. 19, № 1. – С. 45.

8. **Новиков, П. С.** Коррекция пищевой гиперчувствительности как основной принцип иммунодиетологии в лечении ожирения и метаболических нарушений // *Acta biomedical scientifica.* – 2019. – Т. 4, № 3. – С. 280–284 [Scopus].

9. Роль *Candida albicans* в развитии пищевой гиперчувствительности и метаболических нарушений / **П. С. Новиков**, Н. А. Черевко, О. А. Денисенко, С. Э. Кондаков // *Российский иммунологический журнал.* – 2019. – Т. 13, № 2. – С. 1057–1059.

10. Влияние рациона питания на состояние микробиоты у пациентов с метаболическим синдромом / А. Ф. Тарасевич, **П. С. Новиков**, Н. А. Черевко, С. Э. Кондаков, М. Ю. Розенштейн, А. З. Розенштейн // *Вестник восстановительной медицины.* – 2020. – № 1. – С. 85–91.

11. Оценка минерального статуса у пациентов с выявленной пищевой гиперчувствительностью и метаболическими нарушениями / Н. А. Черевко, **П. С. Новиков**, С. Э. Кондаков, В. И. Отмахов, А. В. Обухова // *Типовые патологические процессы: современные тренды в науке: сборник трудов, посвященный 130-летию кафедры патофизиологии Императорского (государственного) Томского университета.* – 2020. – С. 149–150.

12. Оценка минерального статуса у пациентов с выявленной пищевой гиперчувствительностью и метаболическими нарушениями / **П. С. Новиков**, Н. А. Черевко, С. Э. Кондаков, Е. С. Ихалайнен // *Вестник Московского университета. Серия 2. Химия.* – 2021. – Т. 62, № 6. – С. 511–515.

13. Влияние рациона питания на реологические показатели крови, концентрацию цитокинов и развитие метаболических нарушений у лиц с повышенным индексом массы тела / **П. С. Новиков**, Н. А. Черевко, В. В. Климов, С. Э. Кондаков, М. Ю. Розенштейн, А. З. Розенштейн, Е. А. Мотлохова, Д. С. Загрешенко // *Медицинская иммунология.* – 2022. – № 4. – С. 821–830 [Scopus].

14. **Патент № 2744142 на изобретение** Российская Федерация, Композиция для профилактики грибковых заболеваний / заявитель и патентообладатель ООО «Артлайф» // Авторы: П. Г. Былин, Н. Ф. Пехтерева, А. А. Вековцев, Н. А. Черевко, П. С. Новиков, А. С. Стоянов, А. А. Денисов. – Заявка № 2019140314. Дата регистрации: 03.03.2021.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспаратаминотрансфераза

ГР – гиперреактивность

ИК – иммунные комплексы

ИМТ – индекс массы тела

ИР – инсулинорезистентность

ИФА – иммуноферментный анализ

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

МС – метаболический синдром

пАГ – пищевые антигены

СД – сахарный диабет

ТГ – триацилглицеролы

ТТГ – тиреотропный гормон

ЦИК – циркулирующий иммунный комплекс

Ig – immunoglobulin (иммуноглобулин)

IL – interleukin (интерлейкин)

sIgG – specific immunoglobulin G (специфический иммуноглобулин G)