

*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

**Калюжин 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- $\gamma$ ) 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- $\gamma$  – 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/м<sup>2</sup> и 20 человек с ИМТ, равным 18,5–25,0 кг/м<sup>2</sup>) 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 клинико-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 клинико-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 клинико-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 клинико-диагностической лаборатории ООО «ЦСМ» (г. Томск).

5. Цитокиновый профиль (IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IFN- $\gamma$ ) – 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/м<sup>2</sup>). 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/м<sup>2</sup> 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/м<sup>2</sup> был принят для основной группы в связи имеющимся данными исследований, свидетельствующими о том, что у лиц с ИМТ  $> 27,0$  кг/м<sup>2</sup> 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/м<sup>2</sup> 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/м<sup>2</sup>;
- 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/м<sup>2</sup>, у мужчин – 31,0 (28,1–35,6) кг/м<sup>2</sup>.

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/м<sup>2</sup>, 110 человек) в

зависимости от значения ИМТ на три подгруппы:

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

На момент начала исследования у лиц с ИМТ, равным 27,0–29,9 кг/м<sup>2</sup> (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/м<sup>2</sup> (2-я подгруппа основной группы) на момент начала исследования уже был установлен диагноз «ожирение» (в 100% случаев).

У лиц с ИМТ 35,0 кг/м<sup>2</sup> 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  $\beta$ -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/м<sup>2</sup>), 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/м<sup>2</sup>.

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/м<sup>2</sup>, у мужчин – 23,4 (22,5–24,5) кг/м<sup>2</sup>.

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).

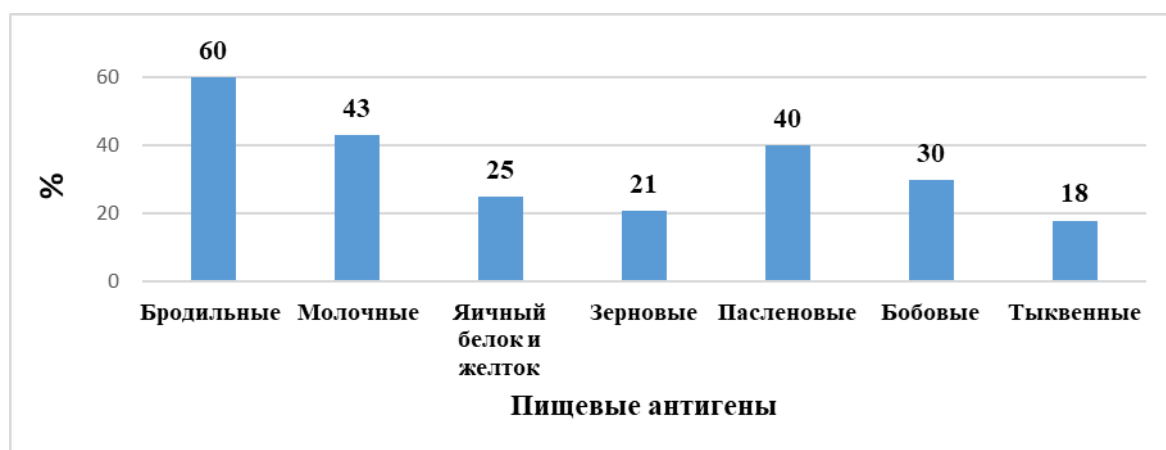
Для статистической обработки полученных данных были использованы пакеты программ Microsoft Excel 2010, Statistica v 10.0 (StatSoft, Inc., США) и SPSS 19.0. Качественные признаки представлены в виде абсолютного числа добровольцев с данным признаком и процента их количества в группе. Количественные данные 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/м<sup>2</sup> была выше, чем в группе лиц с нормальным индексом массы тела.



а

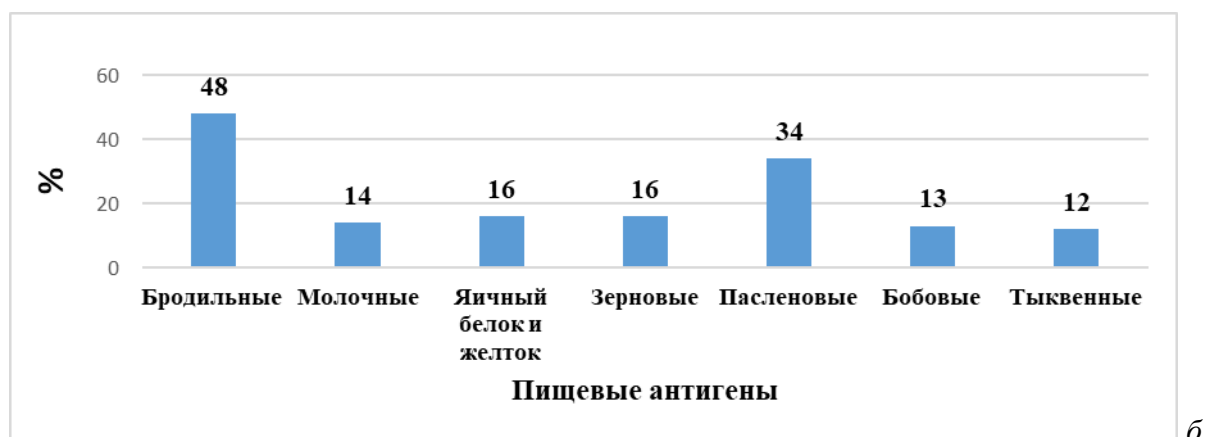


Рисунок 1 – Частота встречаемости IgG-опосредованной гиперреактивности в группе лиц с индексом массы тела более 27,0 кг/м<sup>2</sup> (110 человек) (а) и равным 18,5–25,0 кг/м<sup>2</sup> (40 человек) (б)

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
<b>Виноград</b>	<b>142 (116–201)</b>	<b>125 (91–171)</b>	<b>U = 1699; <i>p</i> = 0,03</b>
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
<b>Казеин</b>	<b>88 (49–211)</b>	<b>49 (31–79)</b>	<b>U = 1258; <i>p</i> = 0,001</b>
<b>Молоко коровье</b>	<b>112 (76–178)</b>	<b>98 (64–118)</b>	<b>U = 1735; <i>p</i> = 0,048</b>
<b>Творог</b>	<b>88 (57–201)</b>	<b>63 (51–86)</b>	<b>U = 1420; <i>p</i> = 0,001</b>
<b>Сыр твердый</b>	<b>88 (54–169)</b>	<b>55 (39–86)</b>	<b>U = 1388; <i>p</i> = 0,001</b>
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
<b>Соя</b>	<b>95 (73–120)</b>	<b>76 (54–97)</b>	<b>U = 1442; <i>p</i> = 0,001</b>
<b>Фасоль</b>	<b>95 (72–122)</b>	<b>74 (54–100)</b>	<b>U = 1580; <i>p</i> = 0,01</b>
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/м<sup>2</sup> 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<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-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	Референсные 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/м<sup>2</sup> (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, ·10 <sup>12</sup> /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 B., 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/м<sup>2</sup>. 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/м<sup>2</sup>) 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)