

ВЛИЯНИЕ РАЦИОНА ПИТАНИЯ НА РЕОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ, КОНЦЕНТРАЦИЮ ЦИТОКИНОВ И РАЗВИТИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ЛИЦ С ПОВЫШЕННЫМ ИНДЕКСОМ МАССЫ ТЕЛА

Новиков П.С.¹, Черевко Н.А.¹, Климов В.В.¹, Кондаков С.Э.², Розенштейн М.Ю.³, Розенштейн А.З.³, Мотлохова Е.А.¹, Загрешенко Д.С.⁴

¹ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

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

³ IttinoHealth-РУС, Москва, Россия

⁴ Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, г. Новокузнецк, Кемеровская обл., Россия

Резюме. Метаболический синдром представляет собой серьезную медико-социальную проблему в связи с высокой распространенностью, отсутствием единых подходов к диагностике и лечению. Несомненный научный интерес вызывает исключение реакций пищевой дезадаптации и изучение механизмов контроля иммунной толерантности к пищевым антигенам как одного из доступных противовоспалительных инструментов коррекции повышенной проницаемости эпителия кишечника и эндотелия сосудов, связанного с развитием метаболического синдрома.

Пищевая дезадаптация — это несоответствие рациона питания человека, опосредованного генотипическими особенностями пищеварительных ферментов и контролем иммунной системы за эффективным пищеварением.

Иммунологический контроль пищеварения, включая динамическое сохранение толерантности к пищевым антигенам, осуществляется на двух уровнях организации иммунной системы: врожденной с функциональным участием микробиоты и адаптивной, представленной клеточно-гуморальными механизмами, связанными с молекулярными эпитопами и критической массой персистирующих пищевых антигенов, оказавшихся в иммунологических компетентных зонах тонкого кишечника в результате изменения проницаемости кишечного барьера и процессов трансцитоза.

С целью оценки вклада рациона питания в иммуно-биохимический и реологический дисбаланс у лиц с повышенной массой тела обследовано 170 добровольцев обоего пола в возрасте 20-55 лет в зависимости от индекса массы тела: более 27,0 кг/м² (клиническая группа, n = 120) и не более 25,0 кг/м² (контрольная группа, n = 50). Выявлено статистически значимое повышение концентрации IL-6, IL-17, холестерина, глюкозы, гликозилированного гемоглобина, инсулина, индексов инсулинорезистентности и атерогенности, а также специфических IgG к ряду пищевых антигенов для испытуемых в клинической группе. В ходе исследования нами были выявлены статистически достоверные связи между общим количеством тромбоцитов (p < 0,05; r = 0,213), эритроцитов (p < 0,05; r = -0,211), средним объемом эритроцита (MCV) (p < 0,05; r = 0,339) и концентрацией IgG к казеину в крови, а также между концентрацией sIgG к сое и количеством тромбоцитов (p < 0,05; r = 0,231).

Адрес для переписки:

Новиков Павел Сергеевич
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ
634055, Россия, г. Томск, Московский тракт, 2.
Тел.: 8 (913) 106-88-77.
E-mail: Pavel.N1234@yandex.ru

Address for correspondence:

Novikov Pavel S.
Siberian State Medical University
634061, Russian Federation, Tomsk, Moscow tract, 2.
Phone: 7 (913) 106-88-77.
E-mail: Pavel.N1234@yandex.ru

Образец цитирования:

П.С. Новиков, Н.А. Черевко, В.В. Климов, С.Э. Кондаков, М.Ю. Розенштейн, А.З. Розенштейн, Е.А. Мотлохова, Д.С. Загрешенко «Влияние рациона питания на реологические показатели крови, концентрацию цитокинов и развитие метаболических нарушений у лиц с повышенным индексом массы тела» // Медицинская иммунология, 2022. Т. 24, № 4. С. 577-586. doi: 10.15789/1563-0625-EOD-2474
© Новиков П.С. и соавт., 2022

For citation:

P.S. Novikov, N.A. Cherevko, V.V. Klimov, S.E. Kondakov, M.Yu. Rozenshteyn, A.Z. Rozenshteyn, E.A. Motlokhova, D.S. Zagreshenko "Effects of diet on blood rheological indices, cytokine concentrations, and emergence of metabolic disorders in the persons with increased body mass index", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2022, Vol. 24, no. 4, pp. 577-586.
doi: 10.15789/1563-0625-EOD-2474
DOI: 10.15789/1563-0625-EOD-2474

При этом была найдена взаимосвязь между установленными значениями IgG к пАГ казеина и риском развития атерогенных изменений (индекс атерогенности > 3) при OR = 2,68 (1,33-5,42), а также показателями IgG к пАГ казеина (OR = 8,9 (2,6-30,5)), пАГ сои (OR = 5,6 (1,8-16,7)), пАГ глютена ((F = 0,00359. p < 0,05) и повышенным индексом массы тела.

Полученные результаты были интерпретированы как возможный срыв пищевой толерантности к ряду пищевых антигенов у лиц с высоким индексом массы тела в связи с подтверждаемым наличием корреляций между концентрацией IgG к пищевым антигенам, дисбалансом провоспалительных цитокинов, реологических и метаболических показателей. Эти данные могут служить биомаркерами риска начала метаболического синдрома.

Ключевые слова: пищевые антигены, пищевая толерантность, метаболический синдром, воспаление, реология крови, гиперреактивность к пищевым антигенам

EFFECTS OF DIET ON BLOOD RHEOLOGICAL INDICES, CYTOKINE CONCENTRATIONS, AND EMERGENCE OF METABOLIC DISORDERS IN THE PERSONS WITH INCREASED BODY MASS INDEX

Novikov P.S.^a, Cherevko N.A.^a, Klimov V.V.^a, Kondakov S.E.^b,
Rozenstejn M.Yu.^c, Rozenstejn A.Z.^c, Motlokhova E.A.^a,
Zagreshenko D.S.^d

^a Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

^b Lomonosov State University, Moscow, Russian Federation

^c ImmunoHealth-RUS, Moscow, Russian Federation

^d Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medical Education, Novokuznetsk, Kemerovo Region, Russian Federation

Abstract. Metabolic syndrome (MS) is a serious medical and social problem due to its high prevalence, lack of common approaches to diagnosis and treatment. Prevention of food dysadaptation reactions and the studies of control mechanisms of immune tolerance to food antigens is of special scientific interest, thus providing available anti-inflammatory tools for correcting increased permeability of the intestinal epithelium and vascular endothelium associated with development of MS. Nutritional dysadaptation occurs due to inappropriate diet being mediated by the geno-phenotypic characteristics of digestive enzymes and immune system which control the efficiency of food digestion.

Immunological control of digestion, including dynamic maintenance of tolerance to food antigens, is carried out at two levels of immune system: innate response with functional involvement of microbiota, and adaptive response, represented by cellular and humoral mechanisms associated with molecular epitopes and critical mass of persistent food antigens which are present in immunologically competent areas of small intestine, due to changing permeability of intestinal barrier and transcytosis processes. Patients and methods: aiming for assessment of the diet contribution to the immuno-biochemical and rheological imbalance in people with increased body weight, 170 volunteers of both sexes aged 20-55 years were examined, depending on the body mass index: > 27.0 kg/m² (clinical group, n = 120), and those with BMI of < 25.0 kg/m² (control group, n = 50). We have revealed statistically significant increase of multiple parameters in the clinical group, i.e., concentration of IL-6, IL-17, cholesterol, glucose, glycosylated hemoglobin, insulin, indices of insulin resistance and atherogenicity. Increased levels of specific IgG antibodies to a number of food antigens were found in the subjects in the clinical group. In the course of our study, a statistically significant relationships was found between total numbers of platelets (p < 0.05; r = 0.213), erythrocytes (p < 0.05; r = -0.211), mean erythrocyte volume (MCV) (p < 0, 05; r = 0.339), and the concentration of IgG to casein in the blood, as well as a correlation between the levels of sIgG to soybeans and the number of platelets (p < 0.05; r = 0.231). At the same time, some associations were found between the established values of IgG to casein pAG, and the risk of developing atherogenic changes (atherogenicity index > 3) being significant at OR = 2.68 (1.33-5.42), as well as between IgG values to casein pAG (OR = 8.9 (2.6-30.5)), to soybean pAG (OR = 5.6 (1.8-16.7)), to gluten pAG ((F = 0.00359. p < 0.05), and increased body mass index.

The results obtained were interpreted as a possible impairment of food tolerance for a number of food antigens in individuals with high body mass index, due to the revealed correlations between concentrations of IgG to food antigens, imbalance of pro-inflammatory cytokines, rheological and metabolic parameters. These data may be used as biomarkers suggesting higher risk of evolving metabolic syndrome.

Keywords: food antigens, food tolerance, metabolic syndrome, inflammation, blood rheology, hyperreactivity

Введение

Пищевая толерантность — это динамический процесс подавления иммунного ответа, при пероральном поступлении пищевых антигенов (ПАГ) в ЖКТ [25]. В процессе пищеварения участвуют ферменты, толерогенная кишечная микробиота и ее метаболиты (короткоцепочные жирные кислоты, триптофан, витамины) [18, 23] и механизмы врожденного и адаптивного иммунитета. Эффективный контроль адаптивной иммунной системы за процессами пищеварения инициируется как результат представления эпитопов ПАГ клетками кишечного эпителиального барьера, такими как М-клетки и клетки Лангерганса, распознавания лимфоцитами и после последующего сигналинга синтеза sIgA, а также как результат функционирования толерогенных дендритных клеток (TDC), антигенспецифических регуляторных Т-клеток (pTreg) и их субпопуляций (Tr1, Th3) [16, 22, 24].

Однако поддержание пищевой толерантности зависит от количества поступающих ПАГ, итогов полостного, пристеночного и внутриклеточного пищеварения, а главное — состояния проницаемости презептимального и эпителиального барьеров желудочно-кишечного тракта [2, 8, 13]. Также толерантность поддерживается иммуносупрессивными нейротрансмиттерами, нейропептидами и цитокинами, которые в избытке продуцируются энтеральной нервной системой, микробиотой, TDC и pTreg [17, 20]. Среди TDC в желудочно-кишечном тракте присутствует уникальная субпопуляция CD103⁺, CD11b⁺ клеток, представленная только здесь [14]. Большое значение имеют также три группы M2-макрофагов эпителия, гладкомышечного слоя и lamina propria [12]. В норме классическое соотношение pTreg/Th17 благоприятно для поддержания пищевой толерантности, которая может быть определена как «низкодозовая толерантность» к ПАГ

IgE-независимый фенотип пищевой аллергии описан [10]. У лиц без атопической конституции, в условиях изменений качественных и количественных характеристик ПАГ в пищевом рационе, дисбаланса микробиоты, нарушенного эпителиального барьера происходит срыв пищевой толерантности и включение В-клеточного ответа с синтезом специфических IgG к ПАГ, последующим образованием циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Процесс выведения ПАГ в составе ЦИК сопровождается активацией систем комплемента и фагоцитоза, изменениями баланса цитокинов, усилением проницаемости эндотелия кровеносных и лимфатических сосудов, нагрузкой на системы детоксикации организма в печени, легких, селезенке, кожи, а также жировой ткани, где и депонируются основные не элиминированные ЦИК [11, 19]. В элиминации ЦИК также принимают участие эритроци-

ты и тромбоциты, что при нарушениях вязкости крови, гиперосмолярности за счет гипергликемии, усугубляет положение [9]. Кроме того, некая «критическая масса» недорасщепленных до мономеров ПАГ, попадающая в постоянном избытке в дистальные отделы тонкого кишечника, распознается паттерн-распознающими рецепторами (PRR), что приводит к активации реакций врожденного иммунитета в дополнение к вовлечению комплемента и фагоцитоза вследствие иммунокомплексных расстройств [8].

Таким образом, пищевая толерантность зависит от адекватности пищевого рациона индивидуума, что влияет на поддержание толерогенной микробиоты, воспроизведение собственной энергии, обновление клеток и тканей, а также синергичную работу всех перечисленных механизмов эффективной утилизации ПАГ. При срыве пищевой толерантности при вышеперечисленных факторах развивается пищевая дезадаптация, которая по нашей гипотезе приводит к персистирующему синтезу специфических антител класса IgG к ПАГ, иммунокомплексным расстройствам, ремоделированию стенок сосудов, метаболическим и реологическим нарушениям, которые, как известно, лежат в основе метаболического синдрома [5, 21].

Целью данной работы является оценка вклада рациона питания в иммуно-биохимический и реологический дисбаланс у лиц с повышенной массой тела.

Материалы и методы

В исследовании участвовали добровольцы. Все волонтеры подписывали информированное согласие для исследований, заполняли специальные анкеты, проходили взвешивание, получали клиническую консультацию врача — аллерголога-иммунолога.

Материалом исследования являлась сыворотка крови, взятая из локтевой вены. Все обследованные лица (n = 170) были в возрасте 20–55 лет и разделялись на клиническую (n = 120) и контрольную (n = 50) группы. В клинической группе женщины (n = 60) и мужчины (n = 60) имели одинаковый критерий для индекса массы тела (ИМТ) > 27. У женщин окружность талии была более 80 см, а у мужчин — более 94 см. Индекс массы тела более 27,0 кг/м³ был принят, как основной критерий для клинической группы в связи имеющимся данными исследований, свидетельствующими о том, что у лиц с ИМТ > 27 кг/м³ отмечается заметный рост частоты развития гипертонической болезни, болезней сердца и сахарного диабета 2-го типа, осложняющими метаболический синдром (МС) [1].

Критериями включения в клиническую группу (ИМТ > 27 кг/м³) являлись:

- возраст от 20 до 55 лет;

- ИМТ > 27,0 кг/м³;
- длина окружности талии у женщин – более 80 см, у мужчин – более 94 см.

Критерии исключения из клинической группы:

- наличие в анамнезе диагностированных онкологических, аллергических и аутоиммунных заболеваний;

- отсутствие подписанного информированного согласия на участие в исследовании и заполненных анкет.

Возраст женщин в клинической группе составил 39 (33-48) лет, мужчин – 39 (30-46) лет. ИМТ у женщин был 31,2 (29,1-35,8) кг/м³, у мужчин – 31,0 (28,1-35,6) кг/м³.

Критерии включения в контрольную группу:

- возраст 20-55 лет;
- значение ИМТ – от 18,5 до 25,0 кг/м³.

Критерии исключения из контрольной группы:

- наличие онкологических, аллергических, аутоиммунных и желудочно-кишечных заболеваний в анамнезе;

- отсутствие подписанного информированного согласия и заполненных анкет.

Возраст женщин в контрольной группе составил 28 (23-40) лет, мужчин – 33 (26-45) лет. ИМТ у женщин был 21,0 (20,3-22,3) кг/м³, у мужчин – 23,4 (22,5-24,5) кг/м³.

Методом многокомпонентного иммуноферментного анализа (ИФА) измерялись концентрации специфических иммуноглобулинов класса G (sIgG) в сыворотке крови к 111 пищевым антигенам (пАГ) по методологии Иммунохелс (РЗН 2020/9970) [6]. В работе использовали коммерческую тест-систему – изготовленный по специальному заказу набор реактивов для проведения научно-исследовательских и учебных работ (ТУ 7711-001-71112115-2019) производства ООО «Иммуновет» (Москва). Также методом ИФА с использованием наборов «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) определялось содержание в сыворотке крови IL-4, IL-6, IL-10, IL-17.

Одновременно проводилось исследование концентраций ряда биохимических параметров: холестерина (ХС), триглицеридов, липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), щелочной фосфатазы, общего билирубина, альбумина, креатинина. С этой целью использовался биохимический анализатор ACCENT-200 и диагностические наборы «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Проводились расчеты индексов атерогенности (по формуле: ХС-ЛПВП/ХС-ЛПВП) и инсулинорезистентности (Нома-IR) (по формуле: инсулин натощак (мкЕд/мл) x глюкоза натощак (ммоль/л /22,5). Исследовались показатели, характеризующие реологические показатели крови: количество эритроцитов, тромбоцитов, индексы эритро-

цитов, глюкоза, гликированный гемоглобин (HbA1c) и их связь с гиперреактивностью к пАГ.

В связи с большим количеством пищевых продуктов, содержащих пАГ, для обработки и наглядного представления результатов нами было проведено разделение пищевых продуктов по кластерам. В основу разделения были положены следующие принципы:

1. Схожий антигенный состав или роль продукта в биохимических процессах пищеварения, с учетом следующих признаков:

а) продукты должны быть из одного семейства (например кластеры бобовых, пасленовых, крестоцветных продуктов);

б) продукты могли быть сходны по составу входящих в них компонентов (например молочный кластер);

в) продукты должны иметь существенное сходство в биохимических процессах пищеварения (например кластер продуктов брожения).

2. Доступность и частота потребления продуктов населением.

3. Частота встречаемости гиперреактивности иммунной системы (ИС) в определенном кластере, когда концентрация sIgG выше индивидуальной нормы.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ Statistica v. 6.0, SPSS 19.0 с использованием U-критерия Манна-Уитни, коэффициента ранговой корреляции Спирмена, двустороннего критерия Фишера, отношение шансов (OR).

Результаты

При сравнении показателей у лиц с разным ИМТ было выявлено, что в клинической группе с повышенным ИМТ, как у мужчин, так и у женщин, концентрация IL-6, IL-17, холестерина, триглицеридов, ЛПНП, глюкозы, HbA1c, АлАТ, инсулина, индексов инсулинорезистентности и атерогенности были статистически значимо повышены по сравнению с таковыми у лиц в контрольной группе с нормальным ИМТ, а концентрация ЛПВП снижена (табл. 1). В ходе исследования нами выявлены статистически достоверные связи между общим количеством тромбоцитов ($p < 0,05$; $r = 0,213$), эритроцитов ($p < 0,05$; $r = -0,211$), средним объемом эритроцита (MCV) ($p < 0,05$; $r = 0,339$) и концентрацией IgG к казеину в крови, а также между концентрацией sIgG к сое и количеством тромбоцитов ($p < 0,05$; $r = 0,231$) (табл. 3). При определении концентрации sIgG к пАГ в двух сравниваемых группах (ИМТ > 27 и 18,5 < ИМТ < 25) у обследованных лиц статистически значимые отличия были выявлены для молочного кластера (казеин, молоко коровье, творог, твердый сорт сыра), бродильного кластера (виноград) и бобовых (соя, фасоль) (табл. 2). При этом была найдена вза-

ТАБЛИЦА 1. ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ЛИЦ В КЛИНИЧЕСКОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППАХ, Ме (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 1. LABORATORY INDICATORS OF PERSONS WITH ELEVATED AND NORMAL BODY MASS INDEX, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Показатель Index	Рефе- рентные значения Reference values	Клиническая группа Clinical group		Контрольная группа Control group	
		Женщины Women (n = 60)	Мужчины Men (n = 60)	Женщины Women (n = 25)	Мужчины Men (n = 25)
Холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/l	< 5,2	5,40 (4,55-5,88)*	5,40 (4,70-6,10)**	4,70 (4,20-5,20)	4,82 (4,40-5,30)
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/l	< 1,71	1,10 (0,90-1,52)***	1,45 (0,87-2,50)***	0,68 (0,50-0,74)	0,80 (0,60-1,15)
ЛПВП, ммоль/л HDL, mmol/l	Жен: 1,0-2,1 Муж: 0,9-1,8	1,31 (1,20-1,70)**	1,20 (1,10-1,40)**	1,70 (1,50-1,90)	1,30 (1,24-1,60)
ЛПНП, ммоль/л LDL, mmol/l	< 3,5	3,43 (2,77-4,00)***	3,50 (2,80-4,30)*	2,50 (2,26-3,10)	3,00 (2,50-3,40)
Индекс атерогенности Atherogenicity index	< 3,0	2,86 (2,08-3,64)***	3,42 (2,81-4,27)***	1,77 (1,47-2,06)	2,46 (2,00-2,78)
АлАТ, Е/л ALT, U/l	Жен: < 31 Муж: < 40	21,0 (14,0-32,0)*	29,0 (19,0-47,0)**	15,0 (10,0-18,0)	19, (16,0-25,0)
АсАТ, Е/л AST, U/l	Жен: < 31 Муж: < 38	21,0 (17,0-25,0)*	22,0 (16,0-25,0)	17,0 (14,0-21,0)	23,0 (19,0-28,0)
Билирубин общий, мкмоль/л Total bilirubin, μmol/l	8,5-20,5	10,3 (7,8-13,5)*	13,1 (9,4-17,8)	13,0 (10,1-16,0)	14,8 (11,2-21,5)
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, μmol/l	Жен: 53-106 Муж: 71-115	75,0 (66,0-89,0)	87,0 (74,0-99,0)	72,0 (66,0-83,0)	86,0 (79,0-96,0)
Щелочная фосфатаза, Е/л Alkaline phosphatase, U/l	70-270	124,0 (95,0-197,0)	152,0 (90,0-203,0)*	117,0 (95,0-164,0)	120,0 (75,0-163,0)
Альбумин, г/л Albumin, g/l	35-50	43,0 (41,0-45,0)	44,0 (43,0-47,0)	43,0 (41,0-45,0)	45,0 (44,0-49,0)
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	3,5-6,1	5,15 (4,75-5,70)***	5,3 (4,9-5,8)***	4,5 (4,2-4,9)	4,8 (4,5-5,2)
НbA1c, %	< 6	5,0 (4,2-5,8)	5,3 (4,4-6,0)*	4,7 (4,4-5,1)	4,7 (4,0-5,1)
Инсулин, мкЕд/мл Insulin, McU/ml	2,7-10,4	6,5 (5,4-11,0)***	8,0 (5,4-12,5)***	4,6 (3,5-5,4)	5,3 (3,2-6,7)
Индекс инсулино- резистентности Insulin resistance index	< 2,7	1,64 (1,12-2,94)***	1,90 (1,23-3,05)**	0,90 (0,75-1,06)	1,04 (0,73-1,31)
IL-4, пг/мл IL-4, pg/ml	0-4	0,5 (0,0-1,1)	0,0 (0,0-1,1)	0,0 (0,0-0,8)	0,6 (0,0-1,2)
IL-6, пг/мл IL-6, pg/ml	0-10	1,9 (0,8-3,2)***	1,7 (0,8-3,2)***	0,2 (0,0-0,5)	0,8 (0,0-2,1)
IL-10, пг/мл IL-10, pg/ml	0-31	3,6 (0,3-7,8)	5,1 (1,0-7,4)	2,8 (0,9-6,8)	3,1 (0,0-6,5)
IL-17, пг/мл IL-17 pg/ml	0-20	2,0 (1,0-2,2)*	1,0 (0,3-3,0)*	0,3 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-0,1)

Примечание. * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001 – по сравнению с контрольной группой.

Note. *, p < 0.05; **, p < 0.01; ***, p < 0.001, in comparison with the control group.

ТАБЛИЦА 2. КОНЦЕНТРАЦИИ IgG К ПИЩЕВЫМ АНТИГЕНАМ У ЛИЦ В КЛИНИЧЕСКОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППАХ, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 2. CONCENTRATIONS OF IgG TO FOOD ANTIGENS IN INDIVIDUALS IN THE CLINICAL AND CONTROL GROUPS, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

	Пищевые антигены Food antigens	Лица в клинической группе Persons in the clinical group (n = 110)	Лица в контрольной группе Persons in the control group (n = 40)	Значение критерия и уровня значимости Value of the criterion and significance level
Кластер продуктов брожения Cluster of fermentation products	Дрожжи пек. Baker's yeast	130 (100-209)	125 (109-160)	U = 2008; p = 0,82
	Дрожжи пив. Brewer's yeast	100 (69-142)	98 (63-147)	U = 2119; p = 0,73
	Мед Honey	122 (92-168)	134 (90-166)	U = 2108; p = 0,39
	Виноград Grape	142 (116-201)*	125 (91-171)	U = 1699; p = 0,03
	Тростниковый сахар Cane sugar	120 (82-187)	104 (85-146)	U = 1159; p = 0,63
	Солод Malt	93 (75-133)	96 (70-119)	U = 1179; p = 0,62
Молочный кластер Dairy cluster	Казеин Casein	88 (49-211)*	49 (31-79)	U = 1258; p = 0,00006
	Молоко коровье Cow's milk	112 (76-178)*	98 (64-118)	U = 1735; p = 0,048
	Творог Cottage cheese	88 (57-201)*	63 (51-86)	U = 1420; p = 0,0009
	Тв. сыр Cheese	88 (54-169)*	55 (39-86)	U = 1388; p = 0,0005
	Йогурт Yogurt	98 (74-226)	85 (69-128)	U = 984; p = 0,07
	Слив. Масло Butter	99 (68-223)	80 (68-112)	U = 1036; p = 0,15
	Плавленый сыр Processed cheese	87 (61-212)	78 (60-101)	U = 1013; p = 0,11
Кластер яичного белка и желтка Cluster egg white and yolk	Яичный белок Egg white	91 (69-134)	92 (71-123)	U = 2089; p = 0,63
	Яичный желток Egg yolk	74 (56-89)	76 (56-93)	U = 2131; p = 0,47
Зерновой кластер Grain cluster	Глютен Gluten	76 (58-89)	73 (53-83)	U = 1906; p = 0,21
	Пшеница Wheat	89 (60-120)	81 (57-108)	U = 1896; p = 0,19
	Овес Oats	76 (57-101)	87 (61-125)	U = 1823; p = 0,11
	Рожь Rye	71 (52-95)	79 (60-97)	U = 2075; p = 0,59
	Пшено Millet	70 (56-88)	76 (51-95)	U = 2197; p = 0,98

Таблица 2 (окончание)
Table 2 (continued)

	Пищевые антигены Food antigens	Лица в клинической группе Persons in the clinical group (n = 110)	Лица в контрольной группе Persons in the control group (n = 40)	Значение критерия и уровня значимости Value of the criterion and significance level
Пасленовый кластер nightshade cluster	Картошка Potatoes	57 (39-88)	70 (49-98)	U = 1886; p = 0,18
	Помидор Tomato	97 (78-114)	96 (80-109)	U = 2118; p = 0,72
	Баклажан Eggplant	61 (41-80)	59 (40-79)	U = 2155; p = 0,84
	Перец зелен. Green pepper	98 (68-152)	97 (52-136)	U = 1933; p = 0,25
	Перец острый Hot pepper	148 (97-206)	152 (111-197)	U = 2177; p = 0,92
	Табак Tobacco	163 (107-231)	142 (110-190)	U = 1061; p = 0,203
Бобовый кластер Bean cluster	Соя Soya	95 (73-120)*	76 (54-97)	U = 1442; p = 0,001
	Фасоль Bean	95 (72-122)*	74 (54-100)	U = 1580; p = 0,008
	Горох Peas	77 (56-96)	64 (53-86)	U = 1799; p = 0,08
Тыквенный кластер Pumpkin cluster	Огурец Cucumber	71 (62-83)	72 (57-82)	U = 2088; p = 0,63
	Арбуз Watermelon	110 (75-168)	104 (71-135)	U = 1874; p = 0,17
	Дыня Melon	63 (45-83)	58 (40-77)	U = 1958; p = 0,30
	Тыква Pumpkin	69 (58-80)	63 (51-78)	U = 1806; p = 0,09

Примечание. * – p < 0,05 – по сравнению с контрольной группой.

Note. *, p < 0.05, in comparison with the control group.

имосвязь между установленными значениями IgG к пАГ казеина и риском развития атерогенных изменений (индекс атерогенности > 3) при OR = 2,68 (1,33-5,42), а также показателями IgG к пАГ казеина (OR = 8,9 (2,6-30,5)), пАГ сои (OR = 5,6 (1,8-16,7)), пАГ глютена ((F = 0,00359. p < 0,05) и повышенным ИМТ (табл. 3).

Таким образом, у лиц с повышенным ИМТ выявлены персонифицированные реакции на продукты, которые по своим антигенным свойствам могут оказывать вклад в провоспалительный статус, связанный с изменением реологических показателей крови и дисбалансом цитокинов. На основании этого, данные продукты могут быть расценены, как продукты соответствующие критерию «пищевой дезадаптации» индивидуума, по причине генетически и эволюционно обусловленных противоречий между процессами физио-

логического переваривания и реакциями иммунного контроля за пищеварением.

Обсуждение

Повышенная концентрация sIgG к продуктам молочного кластера в клинической группе с повышенным ИМТ > 27 может быть объяснена тем, что казеин, являясь сложным белком, подвергается медленному расщеплению. На наш взгляд, это может быть связано со снижением кислотности и ферментобразующей функции желудка, с неправильным питанием пациентов, курением, приемом ингибиторов протонной помпы и дисбалансом присутствия микробиоты, в частности наличия бактерией *Helicobacter pylori*. В связи с этим, нерасщепленные фрагменты казеина сначала попадают в кишечник, а в последующем в кровотоки с образованием циркулирующих им-

ТАБЛИЦА 3. НАЛИЧИЕ СВЯЗЕЙ МЕЖДУ ВЕРОЯТНОСТЬЮ РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ, РЕОЛОГИЧЕСКИМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ И ПИЩЕВОЙ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬЮ

TABLE 3. PRESENCE OF LINKS BETWEEN THE PROBABILITY OF DEVELOPING METABOLIC DISORDERS, RHEOLOGICAL CHANGES AND NUTRITIONAL HYPERREACTIVITY

Исход Result	Гиперреактивность к казеину Hyperreactivity to casein	Гиперреактивность к сое Hyperreactivity to soy	Гиперреактивность к глютену Hyperreactivity to gluten
Повышенная масса тела или ожирение (ИМТ > 27,0) Increased body weight or obesity (BMI > 27.0)	OR = 8,9 (2,6-30,5)	OR = 5,6 (1,8-16,7)	F = 0,00359; p < 0,05
Развитие атерогенных изменений (ИА > 3) Development of atherogenic changes (Atherogenicity index > 3)	OR = 2,68 (1,33-5,42)	–	–
Изменение количества тромбоцитов Change in platelet count	p < 0,05; r = 0,213	p < 0,05; r = 0,231	–
Изменение количества эритроцитов Change in the number of red blood cells	p < 0,05; r = -0,211	–	–
Увеличение среднего объема эритроцита Increasing the MCV	p < 0,05; r = 0,339	–	–

Примечание. p – уровень значимости, r – коэффициента ранговой корреляции Спирмена, OR – отношение шансов.

Note. p, significance level; r, Spearman's rank correlation coefficient; OR, probability.

мунных комплексов (ЦИК) [1, 11, 26]. В дальнейшем ЦИК продолжают транспорт в мелкие сосуды, ткани и органы. В норме, элиминация подобных ЦИК предусматривает их фиксацию и выведение из организма с привлечением макрофагального фагоцитоза. Однако в ситуации, когда некая критическая доза недорасщепленных до мономеров пАГ в избытке попадает на территорию кишечника, а затем в кровеносную систему, физиологические системы элиминации организма не справляются с такой избыточной нагрузкой. Запускаются процессы эндотелиального воспаления, активации системы комплемента, выброса провоспалительных медиаторов, в частности IL-6 и IL-17 [3, 5, 6].

Прогрессирование любого заболевания сопровождается количественным и функционально-структурными изменениями тех или иных форменных элементов крови [7]. В нашем исследовании у лиц клинической группы с признаками метаболического синдрома (ИМТ > 27) и гиперчувствительностью к казеину наблюдались повышенное разрушение и изменение эластичности мембраны эритроцитов, что способствовало компенсаторному увеличению среднего объема эритроцитов и повышению количества тромбоцитов, которые частично брали на себя функцию эритроцитов по переносу ЦИК иммунных комплексов в селезенку с последующим удалением из организма. Идентифицированное нами увеличение концентрации глюкозы, гликированного

гемоглобина, ЛПНП может приводить к изменению осмолярности крови, что также нарушает элиминацию ЦИК.

Данные по повышенной концентрацией sIgG к продуктам бобового кластера в клинической группе с повышенным ИМТ по сравнению с контрольной группой могут быть объяснены содержанием специфических лектинов в продуктах семейства бобовых, а также изменением толерантности к соевому белку в связи избыточностью последнего в рационе современного человека. Возможно предположить, что особые характеристики соевого белка – это не только большое количество фитоэстрогенов в организме, которые способны увеличивать риск образованию тромбов, но и влияние фитоагглютининов бобовых на изменение активности высвобождения провоспалительных цитокинов, опосредованные изменением активности лектиновых рецепторов С-типа на DC и МК, а также фактов изменения перепрограммирования Т-лимфоцитов в качестве неспецифических митогенов [4, 15].

Таким образом, в работе показано наличие связи между sIgG к пАГ, дисбалансом цитокинов, реологическими показателями крови и метаболическими нарушениями. Полученные результаты могут быть интерпретированы, как персонафицированное влияние пищевых антигенов на инициацию хронического субклинического воспаления, что может быть патогенетическим риском старта метаболического синдрома.

Список литературы / References

1. Барановский А.Ю., Ворохобина Н.В. Ожирение (клинические очерки). СПб.: Диалект, 2007. 240 с. [Baranovsky A.Yu., Vorokhobina N.V. Obesity (clinical essays)] St. Petersburg: Dialect, 2007. 240 p.
2. Киселева Е.П. Акцептивный иммунитет – основа симбиотических взаимоотношений // Инфекция и иммунитет, 2015. Т. 5, № 2. С. 113-130. [Kiseleva E.P. Acceptive immunity is the basis of symbiotic relationships. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2015, Vol. 5, no. 2, pp. 113-130. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2015-2-113-130.
3. Насонов Е.Л., Денисов Л.Н., Станислав М.Л. Интерлейкин 17 – новая мишень для антицитокиновой терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний // Научно-практическая ревматология, 2013. Т. 51, № 5. С. 545-552. [Nasonov E.L., Denisov L.N., Stanislav M.L. Interleukin 17 is a new target for the anticytokine treatment of immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and Practical Rheumatology*, 2013, Vol. 51, no. 5, pp. 545-552. (In Russ.)]
4. Павловская Н.Е., Гагарина И.Н. Функциональная роль лектинов растений как предпосылка для их применение в биотехнологии // Химия растительного сырья, 2017. № 1. С. 21-35. [Pavlovskaya N.E., Gagarina I.N. The functional role of plant lectins as a prerequisite for their use in biotechnology. *Khimiya rastitelnogo syrya = Chemistry of Plant Materials*, 2017, no. 1, pp. 21-35. (In Russ.)]
5. Рекомендации экспертов всероссийского общества кардиологов по диагностики и лечению метаболического синдрома // Практическая медицина, 2010. № 5. С. 81-101. [Recommendations of experts of the All-Russian Scientific Society of Cardiology on the diagnosis and treatment of metabolic syndrome. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*, 2010, no. 5, pp. 81-101. (In Russ.)]
6. Розенштейн М.Ю., Розенштейн А.З., Кондаков С.Э., Черевко Н.А. Методологический подход к созданию персонализированной элиминационной диеты при пищевой непереносимости, обусловленной иммунопатологическими реакциями III типа // Бюллетень сибирской медицины, 2015. Т. 14, № 4. С. 60-67. [Rozenshteyn M.Yu., Rozenshtein A.Z., Kondakov S.E., Cherevko N.A. Methodological approach to the creation of a personalized elimination diet with food intolerance caused by type III immunopathological reactions. *Byulleten sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*, 2015, Vol. 14, no. 4, pp. 60-67. (In Russ.)]
7. Сидельникова Н.С., Якусевич В.В., Петроченко А.С., Тихомирова И.А., Петроченко Е.П. Особенности реологических и микроциркуляторных показателей у пациентов с метаболическим синдромом // Ярославский педагогический вестник, 2012. Т. 3, № 2. С. 91-97. [Sidelnikova N.S., Yakusevich V.V., Petrochenko A.S., Tikhomirova I.A., Petrochenko E.P. Hemorheological and Microcirculatory Parameters in Patients with a Metabolic Syndrome. *Yaroslavskiy pedagogicheskiy vestnik = Yaroslavl Pedagogical Bulletin*, 2012, no. 2, pp. 91-97. (In Russ.)]
8. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Бордин Д.С., Власов Т.Д., Воробьева Н.М., Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дробижев М.Ю., Ефремов Н.С., Каратеев А.Е., Котовская Ю.В., Кравчук Ю.А., Кривобородов Г.Г., Кульчавеня Е.В., Лиля А.М., Маевская М. В., Полуэктова Е.А., Попкова Т.В., Саблин О.А., Соловьева О.И., Суворов А.Н., Тарасова Г.Н., Трухан Д.И., Федотова А.В. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике / Мультидисциплинарный национальный консенсус // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2021. Т. 20, № 1, 2758. [Simanenkov V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N., Alekseenko S.A., Andreev D.N., Bordin D.S., Vlasov T.D., Vorobieva N.M., Grinevich V.B., Gubonina I.V., Drobizhev M.Yu., Efremov N.S., Karateev A.E., Kotovskaya Yu.V., Kravchuk Yu.A., Krivoborodov G.G., Kulchavenya E.V., Lila A.M., Maevskaya M.V., Poluektova E.A., Popkova T.V., Sablin O.A., Solovieva O.I., Suvorov A.N., Tarasova G.N., Trukhan D.I., Fedotova A.V. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2021, Vol. 20, no. 1, 2758. (In Russ.)] doi:10.15829/1728-8800-2021-2758.
9. Шилов А.М., Авшалумов А.С., Синицина Е.Н., Марковский В.Б., Полещук О.И. Изменения реологических свойств крови у больных с метаболическим синдромом // Российский медицинский журнал – 2008. № 4. С. 200-208. [Shilov A.M., Avshalumov A.S., Sinitsina E.N., Markovsky V.B., Poleshchuk O.I. Changes in the rheological properties of blood in patients with metabolic syndrome. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*, 2008, no. 4, pp. 200-208. (In Russ.)]
10. Baker M.G., Sampson H.A. Phenotypes and endotypes of food allergy: A path to better understanding the pathogenesis and prognosis of food allergy. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2018, Vol. 120, pp. 245-253.
11. Burks A.W., Laubach S., Jones S.M. Oral tolerance, food allergy, and immunotherapy: Implications for future treatment. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2008, Vol. 121, no. 6, pp. 1344-1350.
12. Chiaranunt P., Tai S.L., Ngai L., Mortha A. Beyond immunity: Underappreciated functions of intestinal macrophages. *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 12, 749708. doi: 10.3389/fimmu.2021.749708.
13. Guo H., Jiang T., Wang J., Chang Y., Guo H., Zhang W. The value of eliminating foods according to food-specific immunoglobulin G antibodies in irritable bowel syndrome with diarrhea. *J. Int. Med. Res.*, 2012, Vol. 40, no. 1, pp. 204-210.
14. Hansen I.S., Krabbendam L., Bernink J.H., Loayza-Puch F., Hoepel W., van Burgsteden J.A., Kuijper E.C., Buskens C.J., Bemelman W.A., Zaat S.J., Agami R., Vidarsson G., van den Brink G.R., de Jong E.C., Wildenberg M.E., Baeten D.P., Everts B., den Dunnen J. FcαRI co-stimulation converts human intestinal CD103⁺ dendritic cells into pro-inflammatory cells through glycolytic reprogramming. *Nat. Commun.*, 2018, Vol. 9, no. 1, pp. 863-871.
15. Hayen S.M., Knulst A.C., Garssen J., Otten H.G., Willemsen L.E.M. Fructo-oligosaccharides modify human DC maturation and peanut-induced autologous T-Cell response of allergic patients *in vitro*. *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 11, 600125. doi: 10.3389/fimmu.2020.600125.

16. Iberg C.A., Hawiger D. Natural and induced tolerogenic dendritic cells. *J. Immunol.*, 2020, Vol. 204, no. 4, pp. 733-744.
17. Klose C.S., Veiga-Fernandes H. Neuroimmune interactions in peripheral tissues. *Eur. J. Immunol.*, 2021, Vol. 51, pp. 1602-1614.
18. Lee K.H., Song Y., Wu W., Yu K., Zhang G. The gut microbiota, environmental factors, and links to the development of food allergy. *Clin. Mol. Allergy*, 2020, Vol. 18, no. 5, pp. 120-131.
19. Lux A., Yu X., Scanlan C.N., Nimmerjahn F. Impact of immune complex size and glycosylation on IgG binding to human fcγ receptors. *J. Immunol.*, 2013, Vol. 190, no. 8, pp. 4315-4323.
20. Mittal R., Debs L.H., Patel A.P., Nguyen D., Patel K., O'Connor G., Grati M., Mittal J., Yan D., Eshraghi A.A., Deo S.K., Daunert S., Liu X.Z. Neurotransmitters: The critical modulators regulating gut-brain axis. *J Cell Physiol.*, 2017, Vol. 232, no. 9, pp. 2359-2372.
21. Novikov P.S., Cherevko N.A., Skirnevskaja A.V., Kondakov S.E., Rosenshtein M.J., Rosenshtein A.Z., Rezapov B.R., Muraveinik O.A. The Role of IL-17 in the development of food hypersensitivity and metabolic disturbances. *Proceedings. "Allergy, Asthma, COPD, Immunophysiology & Immunorehabilitation: Innovative Technologies"*, 2018, Vol. 10, pp. 309-314. XXV World Congress on Rehabilitation in Medicine and Immunorehabilitation. Barcelona, Spain, April 20-23, 2018.
22. Raker V.K., Domogalla M.P., Steinbrink K. Tolerogenic dendritic cells for regulatory T cell induction in man. *Front. Immunol.*, 2015, Vol. 6, 569. doi: 10.3389/fimmu.2015.00569.
23. Satitsuksanoa P., Jansen K., Globinska A., van den Veen W., Akdis M. Regulatory immune mechanisms in tolerance to food allergy. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 2939. doi: 10.3389/fimmu.2018.02939.
24. Shevyrev D., Tereshchenko V. Treg heterogeneity, function, and homeostasis. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 10, 3100. doi: 10.3389/fimmu.2019.03100.
25. Tordesillas L., Berin M.C. Mechanisms of oral tolerance. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2018, Vol. 55, no. 2, pp. 107-117.
26. Truswell A.S. The A2 milk case: a critical review. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2005, Vol. 59, no. 5, pp. 623-631.

Авторы:

Новиков П.С. — соискатель кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; заведующий клинико-диагностической лабораторией медицинского объединения «Центр Семейной медицины», г. Томск, Россия

Черевко Н.А. — д.м.н., профессор кафедры иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

Климов В.В. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

Кондаков С.Э. — к.х.н., д.фарм.н., ведущий научный сотрудник лаборатории химической кинетики, кафедра химической кинетики ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Розенштейн М.Ю. — к.м.н., врач-диетолог, член Американской ассоциации диетологов АНА, ведущий специалист «ImmunoHealth-РУС», Москва, Россия

Розенштейн А.З. — д.физ.-мат. н., управляющий партнер клиники ImmunoHealth-РУС, Москва, Россия

Мотлохова Е.А. — студентка 5 курса медико-биологического факультета ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

Загрешенко Д.С. — к.м.н., ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, г. Новокузнецк, Кемеровская обл., Россия

Authors:

Novikov P.S., PhD Applicant, Department of Pathophysiology, Siberian State Medical University; Head, Laboratory of Clinical Diagnostic, "Center for Family Medicine", Tomsk, Russian Federation

Cherevko N.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Immunology and Allergy, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Klimov V.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Immunology and Allergy, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Kondakov S.E., PhD (Chemistry), MD (Pharmacy), Leading Research Associate, Laboratory of Chemical Kinetics, Department of Chemical Kinetics, Lomonosov State University, Moscow, Russian Federation

Rozenshteyn M. Yu., PhD (Medicine), Clinical Nutritionalist, Leading Specialist, "ImmunoHealth Rus", Moscow, Russian Federation

Rozenshteyn A.Z., PhD, MD (Physics & Mathematics), Managing Partner of the ImmunoHealth Clinic, Moscow, Russian Federation

Motlokhova E.A., Student (5th Year), Faculty of Medicine and Biology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Zagreshenko D.S., PhD (Medicine), Assistant Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medical Education, Novokuznetsk, Kemerovo Region, Russian Federation