

Е.Д. Целых, Г.П. Евсеева, В.К. Козлов, М.В. Ефименко, Н.С. Токарева, О.Ю. Горбатова

## ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У ПОДРОСТКОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОСОБЕННОСТЕЙ ПИТАНИЯ

Хабаровский филиал «ДНЦ ФПД СО РАМН» – НИИ охраны материнства и детства (Хабаровск)  
Дальневосточный государственный гуманитарный университет (Хабаровск)

Анализ показателей цитокинового статуса у подростков коренного и пришлого населения Хабаровского края выявил различия в их содержании в зависимости от условий питания, количественного и качественного состава суточного рациона питания. Установлены этнические особенности содержания цитокинов профиля, связанные, в первую очередь, с содержанием интерферонов. Достоверно более высокая концентрация цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4 и TNF- $\alpha$  и INF- $\alpha$  выявлена в сыворотке периферической крови подростков, являющихся воспитанниками интерната, в этнических группах, в сравнении с подростками, проживающими в условиях семьи. Определены корреляционные зависимости между содержанием белков, жиров, углеводов, витамина С в рационах питания и показателями цитокинов.

**Ключевые слова:** подростки, питание, иммунитет

## CHANGE OF INDICATORS CYTOKINE PROFILE IN ADOLESCENTS DEPENDING ON THE CHARACTERISTICS OF FOOD

E.D. Tselykh, G.P. Evseyeva, V.K. Kozlov, M.V. Efimenko, N.S. Tokareva, O.Yu. Gorbatova

Khabarovsk Branch of FSC PPR SB RAMS – Scientific research institute of Mother and Child Care,  
Khabarovsk  
Far Eastern State Humanitarian University, Khabarovsk

The analysis of cytokine status indicators in adolescents indigenous and migrant populations Khabarovsk Territory has revealed differences in their content depending on the power of quantitative and qualitative composition of the daily diet. Established ethnic characteristics cytokine profile associated primarily with the content of interferon's. Significantly higher concentration of cytokines IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4 and TNF- $\alpha$  and INF- $\alpha$  was detected in peripheral blood serum of adolescents who are inmates of the orphanage, in both ethnic groups, compared with adolescents living in a family environment. Correlations were defined between the content of proteins, fats, carbohydrates, vitamin C in diet and indicators of cytokines.

**Key words:** adolescents, nutrition, immunity

Основная роль питания состоит в трофическом, пластическом и энергетическом поддержании функциональной активности организма и, в том числе, иммунной системы.

Представляет интерес мнение об эволюционном единстве функций питания и иммунитета, в том числе о нестойком изменении иммунного ответа организма в течение периода времени, сопоставимого со временем существования короткоживущего пула лимфоцитов при однократном воздействии пищевых факторов [3]; стимуляции белками пищи синтеза поликлональных иммуноглобулинов (IgA и IgM) в Пейеровых бляшках при нормальном физиологическом состоянии [13]; выраженное стимулирующее влияние пептидов, в результате расщепления белка в процессе его утилизации, для презентации антигена Т-лимфоцитам [6]. Влияние питания на клетки состоит в изменении свойств плазматической мембраны и активации мембранных ферментов [4, 8], изменении экспрессии генов цитокинов и иммуноглобулинов и регуляции апоптоза [11]. Именно на уровне рецепторов и их сигнальных путей реализуется влияние пищевых веществ на клетки иммунной системы, что в дальнейшем проявляется уже на уровне межклеточных взаимодействий и в целом на развитии иммунного ответа [6]. Снижение энергетической ценности

рациона или содержания основных нутриентов может привести к обеднению массы лимфоидных органов и функциональным нарушениям в иммунной системе [13]. Ингибируется синтез цитокинов Th2 клетками, синтез антител и антигензависимых неспецифических Ig, что обуславливает супрессию общего и локального иммунного ответа на бактериальные антигены. При снижении уровня белка на 3 % в рационе мышей, инфицирование организма нематодами сопровождается низким ответом эозинофилов, снижением пролиферации лимфоцитов слизистой желудка в ответ на антигены, снижением синтеза IL-4 и IFN- $\gamma$ ; снижается синтез IL-2, ослабляются кооперативные взаимодействия между лимфоцитами, замедляется пролиферация клеток, уменьшается общее число Т-лимфоцитов и процент Т-хелперов [10].

В жировой ткани (ЖТ) экспрессируются некоторые цитокины (TNF- $\alpha$ ), концентрация которых положительно коррелирует с массой ЖТ и инсулинорезистентностью [14]. Эффекты IL-6, по принципу обратной связи, связаны с тормозящим влиянием на адипогенез, оказывая воздействие на метаболические процессы в печени, подавляя в ней чувствительность рецепторов инсулина, влияя на углеводный и жировой обмен [7, 11, 12]. В то же время, при понижении потребления пищи, масса

жировых клеток снижается, а в адипоцитах экспрессируются рецепторы ряда цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-6) [8].

Все основные компоненты пищи, а именно, белки, жиры, углеводы, микроэлементы, витамины, в той или иной степени проявляют иммуномодулирующую активность, оказывая влияние на все звенья иммунного ответа. На каждое звено иммунного ответа одновременно воздействуют несколько пищевых факторов, что позволяет говорить не о влиянии отдельных компонентов, а об иммуномодулирующем действии питания [1, 3].

Резкое ограничение уровня белка в рационе повышает чувствительность к инфекции. Ингибируется синтез цитокинов Th2 клетками, синтез антител и антиген-зависимых неспецифических Ig, что обуславливает супрессию общего и локального иммунного ответа на бактериальные антигены. При снижении уровня белка в рационе мышей до 3 %, инфицирование организма нематодами сопровождается низким ответом эозинофилов, снижением пролиферации лимфоцитов, снижением синтеза IL-4 и IFN- $\gamma$  [9].

В предыдущих наших исследованиях установлено, что у детей коренного населения имеет место дефицит содержания белков [2, 5] Вследствие этого актуальным было исследование влияние дефицита нутриентов на содержание цитокинов, являющихся белковыми молекулами.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В зимний период времени проведено комплексное обследование практически здоровых подростков, проживающих в Нанайском, Хабаровском районах и г. Хабаровске Хабаровского края. Из них к коренному населению (нанайцы, орочи) отнесен 81 ребенок, к пришлому — 92. В качестве группы сравнения представлены данные группы учащихся г. Хабаровска ( $n = 63$ ). Средний возраст составил  $14,36 \pm 0,13$  года.

Анализ суточного рациона подростков ( $n = 80$ ) проводился на основании данных организованного (столовая школы-интерната) и индивидуального типа фактического питания (в условиях семьи). Биохимический анализ микро-, макронутриентного состава суточного рациона (белки, жиры, углеводы, аскорбиновая кислота и калорийность) проведен с помощью биохимических арбитражных методов: белка по методу Къельдаля, жиров по методу Сокслета, углеводов — вычитанием из общей массы сухого остатка найденных в блюде или рационе белка, жира и минеральных веществ, общего количества минеральных веществ (зола) путем умножения массы блюда на соответствующий коэффициент, расчет калорийности (Ванханен В.Д. и др., 1987; Методические указания..., 1986), аскорбиновой кислоты — «Йодатным методом» (Исследование качества..., 1993).

Оценка состояния структурно-функциональных показателей проведена с использованием антропометрических методов исследования (соматометрические, соматоскопические), в том

числе, по толщине жировых складок ( $d_{1-7}$ , мм) методом калиперометрии. С использованием расчетных методов определены: дефицит массы тела, абсолютное и относительное количество жира, площадь поверхности тела по формуле Изаксона, крепость телосложения по индексу Пинье.

Определено содержание: общего белка в сыворотке крови (СК) и моче (набор реагентов «TOTAL PROTEIN» серии «VITAL DIAGNOSTICS SPb»); креатинина в СК и моче («Эколаб-Креатинин-Яффе-1»); мочевины в СК и моче уреазным/ фенол-гипохлоритным колориметрическим методом («URIA-2» серии «VITAL DIAGNOSTICS SPb»); мочевой кислоты в СК («Ольвекс Диагностикум»), в моче — энзиматическим методом («URIC ACID-2» серии «Витал-Европа»); общих липидов в СК («ЭКОлаб-Общие липиды»); общего холестерина в СК ферментативным методом («НОВОХОЛ» серии «ВЕКТОР БЕСТ»); триглицеридов в СК энзиматическим методом («Ольвекс Диагностикум»); молочной кислоты в СК энзиматическим методом («Ольвекс Диагностикум»); глюкозы в СК и моче энзиматическим методом («Глюкоза-04/14/34-ВИТАЛ» серии «VITAL DIAGNOSTICS SPb»).

Содержание цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, TNF- $\alpha$ , INF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  в СК определено иммуноферментным анализом на автоматическом фотометре для микропланшетов, с использованием коммерческих наборов реагентов ProCon («Протеиновый контур», 2006).

Статистическая обработка данных проведена с использованием электронных таблиц Excel 97 и программы Statistica 6.0.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Комплексное исследование фактического суточного рациона подростков, проживающих в условиях организованного и индивидуального питания, выявило, что содержание макро-, микронутриентов (белки, жиры, углеводы, аскорбиновая кислота) суточных рационов фактического питания подростков достоверно отличается от нормативных показателей.

Дефицит белков в суточном рационе фактического питания составил от 33,9 до 59,6 % от нижней границы возрастной нормы. Близкое к оптимальному, количество белка определено только в рационе питания подростков, проживающих в школе-интернате. Содержание жиров соответствовало 30,2-49,7 %, от рекомендованного. Выявлен дефицит в содержании углеводов, более выраженный в условиях индивидуального питания, где количество нутриента в 2,2 раза ниже, чем нижняя граница возрастной нормы.

В нашем исследовании средние показатели массы тела подростков 13 — 17 лет, проживающих в условиях в условиях индивидуального и организованного питания, составили  $49,1 \pm 0,6$  кг и  $52,3 \pm 0,5$  кг соответственно.

Средняя концентрация (Me, 25 — 75Q) цитокинов (пкг/мл) у подростков коренного и пришлого населения Хабаровского края с дефицитными

Таблица 1

Средняя концентрация (Ме, 25-75Q) цитокинов (пкг/мл) у подростков коренного и пришлого населения Хабаровского края

Цитокины	Группы обследованных подростков			
	подростки с организованным питанием		подростки с индивидуальным питанием	
	коренные n = 49	пришлые n = 93	коренные n = 32	пришлые n = 62
IL-1β	512,92 (228,5–801,4) ***	448,63 (312,6–674,2) ***	733,54 (455,3–988,8) ***▲	251,38 (72,2–427,8) ***
IL-2	192,9 (50,9–243,7) ●●●	250,17 (159,2–354,4) ●●●	1617,13 (948,2–2065,3)	1374,1 (622,6–1996,7)
IL-4	71,54 (41,8–101,4) *▲●●●	139,22 (98,3–184,5) ***	678,84 (355,5–934,4) ***▲	217,05 (32,4–401,6) ***
IL-6	151,92 (75,6–236,5) ***●●●	156,02 (64,0–232,3) ***	14,21 (4,9–25,9) ▲▲▲	205,65 (78,7–308,2) **
TNF-α	46,39 (29,4–59,4) ▲▲▲	180,93 (78,6–261,1) ***●●●	98,24 (46,9–155,2) ▲▲▲	2,62 (0,4–4,02)
INF-γ	0 ▲▲▲	24,80 (9,23–44,1) ●●●	0,18 (0,4–0,44) ▲▲▲	5,06 (1,23–7,29) (3,22–
IFN-α	16,42 (14,6–31,0) ●●●	18,09 (5,54–33,6) ●●●	2,15 (0,28–4,43) *	2,66 (1,04–4,22) *

Примечание: достоверность различий с нормативными показателями: при  $p \leq 0,05$  (\*);  $p \leq 0,01$  (\*\*);  $p \leq 0,001$  (\*\*\*); между подростками коренного и пришлого населения, с соответствующим типом питания:  $p \leq 0,05$  (▲);  $p \leq 0,01$  (▲▲);  $p \leq 0,001$  (▲▲▲); между подростками одной этнической группы, с разным типом питания:  $p \leq 0,05$  (●);  $p \leq 0,01$  (●●);  $p \leq 0,001$  (●●●).

показателями нутриентов в условиях организованного и индивидуального рациона фактического питания представлены в таблице 1.

Исследование содержания цитокинов не выявили различий в содержании IL-1β в группах с организованным и индивидуальным питанием.

Определялись очень высокие концентрации IL-2В условиях индивидуального питания, у коренных и пришлых, которые в 8,4 и 5,5 раза соответственно превышали показатели у подростков с организованным питанием ( $p < 0,001$ ).

Данные, полученные при исследовании IL-4, выявили повышенный его уровень у этнических подростков, находящихся на индивидуальном питании, который почти в 10 раз превышал уровень IL-4 у подростков-нанайцев, находящихся на организованном питании ( $p < 0,001$ ) и в 3 раза – показатели у подростков пришлого населения с индивидуальным питанием ( $p < 0,001$ ).

Результаты исследования уровня IL-6 выявили на уровне нормы только у подростков коренного населения с индивидуальным питанием ( $p < 0,001$ ). Во всех других группах обследованных подростков его значения превышали показатели нормы.

Выявлены достоверные различия в содержании TNF-α у подростков коренного и пришлого населения с индивидуальным рационом питания, где этот показатель у подростков-нанайцев достоверно выше ( $p < 0,001$ ), чем у подростков пришлого населения. Можно отметить тенденцию к повышению концентрации TNF-α в группе пришлых подростков. В целом, найдены достоверные отличия

между соответствующими этническими группами с разным типом питания. У подростков коренного населения концентрация TNF-α выше в условиях индивидуального питания, а у пришлых, наоборот, в условиях организованного питания.

Концентрация INF-α определялась в пределах от 0 до 63,24 пкг/мл, и в среднем, не имела достоверных различий между этническими группами и соответствовала нормативным показателям.

У подростков коренного и пришлого населения Хабаровского края концентрация INF-γ была определена в пределах от 0 до 96,04 пкг/мл, соответствовала нормативным показателям и имела достоверные различия между этническими группами: в сыворотке крови у подростков коренной национальности он практически не обнаруживался. В то же время у подростков пришлого населения содержание INF-γ зависело от типа питания: у подростков с организованным питанием его уровень был в 4 раза выше ( $p < 0,001$ ).

Изучение корреляционных взаимосвязей позволило выявить достоверные, средней и сильной зависимости между содержанием цитокинов и показателями нутриентов.

У подростков коренного населения, в условиях индивидуального питания определены достоверные взаимосвязи между белковой недостаточностью и повышенными концентрациями IL-1β ( $r = 0,38$ ), IL-4 ( $r = 0,77$ ), IL-6 ( $r = 0,85$ ) и TNF-α ( $r = 0,81$ ) и сниженным содержанием INF-α ( $r = 0,55$ ) и INF-γ ( $r = 0,55$ ) в СК. Практически такие же результаты получены для подростков

этой же этнической группы с организованным питанием.

У подростков пришлого населения с белковым дефицитом коррелирует высокая концентрация IL-6 ( $r = 0,41$ ) и TNF- $\alpha$  ( $r = 0,51$ ) в СК.

С недостаточностью жиров в фактическом рационе питания у подростков коренного населения достоверно зависели инверсионные, по отношению к нормативу, высокие концентрации практически всех исследуемых цитокинов: IL-1 $\beta$  ( $r = 0,36$ ), IL-2 ( $r = 0,55$ ), IL-4 ( $r = 0,78$ ), IL-6 ( $r = 0,37$ ), TNF- $\alpha$  ( $r = 0,81$ ), и сниженные показатели INF- $\alpha$  ( $r = 0,55$ ) и INF- $\gamma$ . У подростков пришлого населения достоверных взаимосвязей параметров цитокинового профиля и жиров фактического суточного рациона питания не найдено.

Углеводный дефицит также сказывается на содержании цитокинов. У подростков коренных национальностей определены достоверные взаимосвязи дефицита углеводов и повышенной концентрации IL-6 ( $r = 0,49$ ), TNF- $\alpha$  ( $r = 0,36$ ) в СК, у пришлых — с повышенной концентрацией IL-1 $\beta$  ( $r = 0,47$ ), TNF- $\alpha$  ( $r = 0,41$ ).

В условиях индивидуального фактического питания у подростков пришлого населения определены достоверные (от слабой до сильной) корреляционные связи повышенной концентрации TNF- $\alpha$  в СК с дефицитным состоянием белков ( $r = 0,81$ ), жиров ( $r = 0,81$ ), углеводов ( $r = 0,36$ ) и аскорбиновой кислоты ( $r = 0,40$ ), а у подростков пришлого населения того же типа питания, определены достоверные корреляционные связи TNF- $\alpha$  с дефицитным состоянием белков ( $r = 0,51$ ) и углеводов ( $r = 0,41$ ) суточного рациона.

Получены корреляционные взаимосвязи между высокой концентрацией IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6 и TNF- $\alpha$ , сниженной концентрацией интерферонов и инверсионными изменениями константных показателей СК и мочи, соматометрическими и соматоскопическими и показателями сердечно-сосудистой системы, в большей степени сформированные в единую систему у подростков коренного населения, за счет значительного количества корреляционных связей и перевеса значений в сторону сильных связей. Повышенные содержания основных про- и противовоспалительных цитокинов позволяет говорить об активации воспалительных реакций и иммунных процессов у подростков, проживающих в условиях неполной хронической субстратно-энергетической недостаточности (НХСЭН).

Таким образом, у подростков коренного и пришлого населения Хабаровского края, НХСЭН, сопровождающаяся формированием инверсионных биохимических показателей, адекватных белковому, жировому и углеводному обменным процессам, ведет к системному усилению действия цитокинов, формирующих преиммунный и иммунный ответ, усилению синтеза глобулинов острой фазы, увеличению их концентрации в СК.

Интерпретация данных моделей позволяет достоверно определить, например, что чем больше концентрация цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6 и

TNF- $\alpha$ ) в СК, тем меньше значение средней жировой складки, больше дефицит массы тела, слабее крепость телосложения и меньше абсолютное и относительное содержание жировой ткани и т.д. Модель влияния нутриентов фактического рациона питания многослойна и позволяет решать многие неизвестные вопросы по взаимосвязи с морфофункциональными показателями организма подростков с НХСЭН.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Борисов А.Г., Савченко А.А., Смирнова С.В. Принципы иммунометаболического питания при заболеваниях внутренних органов // Питание в профилактике социально-значимых заболеваний: материалы симп. — Красноярск, 2009. — С. 24 — 29.
2. Козлов В.К., Целых Е.Д. Особенности некоторых биохимических показателей при учете фактического питания в оценке состояния здоровья детей-подростков коренного (нанайцы) и пришлого населения Приамурья // Дальневост. мед. журн. — 2009. — № 1. — С. 63 — 64.
3. Мартынова Е.А., Морозов И.А. Питание и иммунитет, роль питания в поддержании функциональной активности иммунной системы и развитии полноценного иммунного ответа // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2001. — Прил. № 14. — Т. XI, № 4. — С. 28 — 38.
4. Медведева И.В., Дороднева Е.Ф., Шоломов И.Ф. Изменения клеточных мембран под воздействием факторов питания. Клинические и популяционные аспекты // Известия Челябин. науч. центра. — Челябинск. — 2001. — Вып. 3 (12). — С. 95 — 100.
5. Целых Е.Д., Козлов В.К., Веремчук Л.В. Интегральный показатель функционального отклика организма у подростков Хабаровского края в условиях неполной хронической субстратно-энергетической недостаточности (недоедание) // Вопр. питания. — 2009. — № 6. — С. 28 — 32.
6. Asero R., Mistrello G., Roncarolo D. Lipid transfer protein: a pan-allergen in plant-derived foods that is highly resistant to pepsin digestion // Int. Arch. Allergy Immunol. — 2001. — Vol. 124, N 1 — 3. — P. 67 — 69.
7. Duarte I., Vinderola G., Rits B. Immunomodulatory capacity of commercial fish protein hydrolysate for diet supplementation // Immunobiology. — 2006. — Vol. 211, N 5. — P. 341 — 350.
8. Fruhbeck G., Gomez-Ambrosi J., Muruzabal F. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 280, N 6. — P. 827 — 847.
9. Ing R., Su Z., Scott M. Suppressed T helper 2 immunity and prolonged survival of a nematode parasite in protein — malnourished mice // Proc. Nat. Acad. Sci. — 2000. — Vol. 97, N 13. — P. 7078 — 7083.
10. Kew S., Wells S., Yagoob P. Dietary glutamine enhances murine T-lymphocyte responsiveness // J. Nutr. — 1999. — Vol. 129, N 8. — P. 1524 — 1531.

11. Shimoda M., Inoue Y., Azuma N. Local antibody response in Peyer's patches to the orally administered dietary protein antigen // Biosci. Biotechnol. Biochem. – 1999. – Vol. 63, N 12. – P. 2123–2129.

12. Rotter V., Nagaev I., Smith U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, over-expressed in human fat cells from insulin-resistant subjects // J. Biol. Chem. – 2003. – Vol. 278, N 46. – P. 45777–45784.

13. Rui L., Aguirre V., Kim J.K. Insulin/IGF-1 and TNF-alpha stimulate phosphorylation of IRS-1 at inhibitory Ser307 via distinct pathways // J. Clin. Invest. – 2001. – Vol. 107, N 2. – P. 181–189.

14. Shimoda M., Inoue Y., Azuma N. Local antibody response in Peyer's patches to the orally administered dietary protein antigen // Biosci. Biotechnol. Biochem. – 1999. – Vol. 63, N 12. – P. 2123–2129.

15. Schling P., Schafer T. Human adipose tissue cells keep tight control on the angiotensin II levels in their vicinity // J. Biol. Chem. – 2002. – Vol. 277, N 50. – P. 443.

#### Сведения об авторах

**Цельх Екатерина Дмитриевна** – старший научный сотрудник директор Хабаровского филиала Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН – НИИ охраны материнства и детства, доктор биологических наук, профессор кафедры биологии и географии Дальневосточного государственного гуманитарного университета

**Евсеева Галина Петровна** – ученый секретарь, руководитель группы медицинской экологии Хабаровского филиала Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН – НИИ охраны материнства и детства, доктор медицинских наук (680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская, 49, корп. 1; тел.: (4212) 98-05-91, сот. тел.: 8-914-7711301, факс: 73-78-56; e-mail: iomid@yandex.ru; evseewa@yandex.ru)

**Козлов Владимир Кириллович** – директор Хабаровского филиала Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН – НИИ охраны материнства и детства, доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАМН

**Ефименко Марина Викторовна** – старший научный сотрудник Хабаровского филиала Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН – НИИ охраны материнства и детства, к.м.н.

**Токарева Наталья Сергеевна** – очный аспирант

**Горбатова Оксана Юрьевна** – студентка 4-го курса ДВГГУ