

## Гормонально-иммунологический статус и особенности питания у лиц с ожирением

Трошина И.А.<sup>1</sup>, Петров И.М.<sup>1</sup>, Гагина Т.А.<sup>1</sup>, Медведева И.В.<sup>2</sup>, Малеев В.В.<sup>3</sup>

## Hormonal-immunologic status and peculiarities of nourishment in obese subjects

Troshina I.A., Petrov I.M., Gagina T.A., Medvedeva I.V., Maleyev V.V.

<sup>1</sup> Тюменская государственная медицинская академия, г. Тюмень

<sup>2</sup> Тюменский отдел Южно-Уральского научного центра РАМН, г. Тюмень

<sup>3</sup> ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Тюмень

© Трошина И.А., Петров И.М., Гагина Т.А. и др.

Исследованы особенности питания 120 пациентов в возрасте от 18 до 41 года с избытком массы тела и ожирением. Оценены взаимосвязи с изменениями гормонально-иммунологического статуса. Применялся метод анализа частоты потребления пищи, разработанный в Институте питания РАМН с учетом особенностей питания населения России. По результатам исследования установлено, что у пациентов наблюдался дисбаланс по основным макро- и микронутриентам, примерно в 90% случаев нарушен режим питания, прием основной части энергетической ценности рациона смещен на вторую половину дня, отмечены рост общей калорийности питания, избыток моносахаридов, жиров на фоне прогрессирующего снижения физической активности, а значит и энергозатрат, что играет основную роль в развитии и прогрессировании ожирения, отмечается повышение уровня лейкоцитов, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , дисбаланс гуморального звена иммунитета, повышение сывороточной концентрации лептина и инсулина, тесно коррелированное с ИМТ и особенностями питания.

**Ключевые слова:** питание, избыточный вес, ожирение, метаболизм.

Nourishment peculiarities of 120 patients aged from 18 to 41 years having excess body mass and obesity were investigated. Interrelations with changed hormonal-immune status were assessed. Method of food taking rate developed in the Institute of Nourishment, RAMS, taking into account nourishing peculiarities of Russian population was used. Study results revealed, that patients had imbalance concerning main macro- and micronutrients: nourishment regimen was disturbed in 90% of cases, taking main part of energy value was shifted to the second half of a day, increased calorie content of nourishment, excess of monosaccharides in the setting of decreased physical activity were seen which plays the main role in the development and advancing obesity, increased level of leucocytes, of TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , humoral immunity link imbalance, increased serum concentration of leptin and insulin which is closely correlates with excess body mass and nourishment peculiarities.

**Key words:** nourishment, excess weight, obesity, metabolism.

УДК 616-056.52:613.24

### Введение

Отрицательное влияние избыточной массы тела на здоровье человека известно со времен Гиппократа, которому приписывают афоризм: «Внезапная смерть более характерна для тучных, чем для худых». По данным ВОЗ, опубликованным в 2003 г., около 1,7 млрд человек имеют избыточную массу тела или ожирение, а с учетом географии распространения этого заболевания возможно применение термина «пандемия» [2, 38]. За последние 10 лет распространен-

ность ожирения в мире выросла в среднем на 75% [3]. В России, по данным Института питания РАМН, ожирение и избыточная масса тела имеются в среднем у 30% городского и 25% сельского трудоспособного населения [1]. В многочисленных эпидемиологических исследованиях была выявлена четкая корреляция между значениями индекса массы тела (ИМТ) и риском заболеваемости и смертностью больных с избыточной массой тела [8].

Клинические и эпидемиологические данные подтверждают очевидность того, что заболеваемость и

тяжесть определенных типов инфекционных болезней выше у лиц с ожирением по сравнению с людьми нормального веса вместе с более слабым образованием антител на антигены возбудителя [33]. Ожирение увеличивает риск инфекции у госпитализированных пациентов, а высокий ИМТ — независимый фактор риска для послеоперационной инфекционной заболеваемости. При ожирении снижается абсолютное количество Т-лимфоцитов и их функциональная активность, при присоединении проявлений метаболического синдрома наблюдается стимуляция гуморального иммунитета, дизиммуноглобулинемия [5].

Все основные компоненты пищи в той или иной степени проявляют иммуномодулирующую активность, и переизбыток, и недостаточное питание имеют значение для функционирования иммунной системы. Голодание и недоедание могут подавить иммунную функцию и увеличить восприимчивость к инфекциям [7]. Избыточное потребление пищевых веществ и, как следствие этого, ожирение связаны со значительным риском хронических заболеваний, включая атеросклероз, диабет, воспалительные заболевания дыхательных путей и жировой гепатоз [26]. Данный факт обусловлен тем, что составляющей частью механизма патогенеза ожирения является сама жировая ткань, которая обладает эндо-, ауто- и паракринной функциями.

В частности, жировая ткань выделяет лептин, фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкин-6 (IL-6), СЖК, адипонектин, резистин, протеин, стимулирующий ацетилирование, ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1), трансформирующий ростовой фактор В, ангиотензиноген, адипонектинадипоцитарный белок комплемента, простагландин- $E_2$ , инсулиноподобный фактор роста, фактор ингибирования макрофагов, глюкокортикоиды, половые гормоны [23]. Гиперплазия и (или) гепертрофия жировой ткани приводят к повышению уровня провоспалительных цитокинов в плазме крови [21].

Очень интересными представляются исследования, показывающие тесную интеграцию между макрофагами и адипоцитами [40]. Преадипоциты обладают мощной фагоцитарной активностью и в определенных условиях могут трансформироваться в макрофаги [16]. Макрофаги составляют до 40% клеток в жировой ткани [40], их количество значительно кор-

релирует с ИМТ и размерами адипоцита [34]. У лиц с нормальной массой тела макрофаги рассеяны среди зрелых адипоцитов и расположены около кровеносных сосудов. При ожирении макрофаги формируют типичные короны, полностью окружая отдельные адипоциты. Они содержат частицы триглицеридов в цитоплазме и напоминают пенистые клетки или фагоциты [28]. Исследования экспрессии генов показали, что макрофаги синтезируют почти весь ФНО- $\alpha$ , вырабатываемый в пределах жировой ткани, тогда как в зрелых адипоцитах синтезируется больше лептина, ген IL-6 экспрессирован примерно одинаково [10]. ФНО- $\alpha$  стимулирует липолиз, его синтез в адипоцитах возрастает при увеличении массы жировой ткани, а концентрация коррелирует с гиперинсулинемией, степенью инсулинорезистентности и систолическим артериальным давлением [32]. При назначении низкокалорийной диеты уровень экспрессии воспалительных генов в макрофагах снижается [25], однако при соблюдении гипокалорийной диеты также падает активность симпатической нервной системы, скорость основного обмена тормозится, а термогенез ослабевает, что замедляет процесс похудения [9].

Лептин способствует рациональной утилизации энергоресурсов и их использованию, его уровень отражает не только количество накопленного жира, но и нарушения энергетического обмена: при голодании снижается, при переизбытке — повышается. У женщин концентрация лептина в крови значительно выше, чем у мужчин [36]. Состав потребляемой пищи, содержание в ней макро- и микроэлементов, особенно цинка, отражается на уровне лептина [24].

Пристальное внимание к проблеме взаимосвязи питания и ожирения обусловлено наличием прямой или косвенной зависимости между различными аспектами питания и ожирением, а также вытекающей отсюда возможностью целенаправленного использования питания для профилактики и лечения ожирения и связанных с ним состояний, включая субклиническое воспаление и нарушения иммунной системы.

Цель настоящего исследования — выявить особенности питания пациентов с избытком массы тела и ожирением и оценить взаимосвязи с изменениями гормонально-иммунологического статуса.

## Материал и методы

Объектом исследования явились 120 пациентов (39 мужчин (32,5%) и 81 женщина (67,5%)) в возрасте от 18 до 41 года с избыточной массой тела и ожирением I, II и III степени, с андронидным типом распределения жировой ткани. Средний возраст обследованных составил  $(30,92 \pm 9,53)$  года.

Основным показателем для включения в группу исследования явилось наличие избытка массы тела и (или) ожирения, диагноз устанавливался в соответствии с классификацией Международной группы по изучению ожирения ВОЗ (International Obesity Task Force — IOTF, 1997) в зависимости от значения ИМТ. Абдоминальный тип отложения жировой ткани определялся с помощью измерения обхвата талии (ОТ) (мужчины — 102 см, женщины — 88 см). Критериями исключения служили: нарушения углеводного обмена, артериальная гипертензия II—III степени, наличие ишемической болезни сердца (ИБС), ОНМК в анамнезе, хронические заболевания внутренних органов инфекционно-аллергической природы (описторхоз, бронхиальная астма, аутоиммунные заболевания, системные заболевания соединительной ткани).

Всем больным проводилось антропометрическое обследование, включающее измерение роста, массы тела и ОТ. Для количественной оценки степени ожирения рассчитывался показатель ИМТ:  $ИМТ = МТ/Р^2$ , где МТ — масса тела, кг; Р — рост, м. Пациенты были разделены на три группы в зависимости от ИМТ: 1-я группа (40 человек) — избыток массы тела ( $ИМТ = 25,0 \div 29,9 \text{ кг/м}^2$ ) и отягощенный наследственный анамнез по ожирению; 2-я группа (37 человек) — ожирение I степени ( $ИМТ = 30,0 \div 34,9 \text{ кг/м}^2$ ); 3-я группа (43 человека) — пациенты с ожирением II—III степени ( $ИМТ > 35,0 \text{ кг/м}^2$ ), допускалось наличие дислипидемии. Контрольная группа была представлена 60 практически здоровыми лицами (64% женщин и 36% мужчин) в возрасте от 19 до 39 лет, средний возраст  $(28,33 \pm 6,12)$  года. Тщательное обследование больных позволило отобрать для наблюдения примерно однородный контингент обследуемых без выраженной сопутствующей патологии.

Для изучения особенностей фактического питания применялся метод анализа частоты потребления пищи, разработанный с учетом особенностей питания населения России в Институте питания РАМН [6]. Центральным звеном является форма-вопросник.

Данный метод позволяет классифицировать (ранжировать) обследуемых по характеру питания и величинам потребления основных групп пищевых продуктов, пищевых веществ и энергии. Теоретический расчет суточных энергетических затрат производился по формуле ВОЗ (1986) с учетом возраста, пола, веса, уровня физической активности. Последняя оценивалась по вопроснику уровня физической активности в соответствии с методическими рекомендациями ВНИЦПМ (1987). Количественное определение С-реактивного белка (СРБ-hs) сыворотки проводилось с помощью турбидиметрического анализа агглютинации латексных частиц на анализаторе «Humalyzer 3000» («Human»). Для количественной оценки в сыворотке крови ФНО- $\alpha$ , интерферона- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), инсулина и лептина использовался твердофазный иммуноферментный анализ на аппарате «Multiscan» («ThermoLabSystems»). Абсолютное количество лейкоцитов выявлялось на гематологическом анализаторе «Medonic CA-620». Определение иммуноглобулинов сыворотки крови (IgA, IgM, IgG) — методом иммуноферментного анализа (ИФА) («Хема-Медика», г. Санкт-Петербург) на автоматическом анализаторе «Chem Well Awareness Technology» (США).

Анализ материалов исследования проводился с помощью программы Statistica 6.0 для MS Windows. Тестирование параметров распределения осуществлялось с помощью критериев Колмогорова—Смирнова, асимметрии и эксцесса. Для определения статистической значимости различий непрерывных величин использовался *U*-критерий Манна—Уитни. Непрерывные переменные представлены в виде медианы *Me*, значений 25-го и 75-го перцентиля (25%; 75). Для исследования зависимостей между переменными использовались коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

## Результаты и обсуждение

При анализе особенностей фактического питания в исследуемых группах (табл. 1) у подавляющего большинства обнаружено нарушение режима питания, баланса по основным макро- и микронутриентам, максимально выраженные в группе с ожирением II—III степени. В группе пациентов с нормальным весом фактическая калорийность питания составила 140,8% от необходимого. По мере

прогрессирования ожирения обнаружена тенденция к возрастанию данного показателя до 222,3% (ожирение II—III степени). «Идеальный» вес рассчитывался

исходя из цифр ИМТ = 22,5 кг/м<sup>2</sup> с учетом роста, пола, возраста и уровня физической активности пациентов.

Таблица 1

Характеристика потребления основных макроэлементов пациентами с избытком массы тела и ожирением (Me[25%; 75])

Показатель	Нормальная масса тела (n = 60)	Избыток массы тела (n = 40)	Ожирение I степени (n = 37)	Ожирение II—III степени (n = 43)
Возраст, лет	28 [23,5; 36]	25 [20; 32,5]	31 [25; 35]	35 [31; 37]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	22,86 [22,02; 24,05]	27,5*** [27,0; 29,3]	32,8*** [31,5; 34,5]	36,4*** [35,8; 37,6]
Правильный режим питания, %	12,5	10,2	8,1*	6,9**
Физическая активность, %:				
низкая	43,3	52,2	70,3	88,3
средняя	45,1	40,0	27,0	9,3
высокая	11,6	7,5	2,7	2,3
Энергетическая ценность, ккал/сут	2424,6 [2016,3; 2696,2]	2582,9 [2271,0; 2791,9]	2804,7*** [2457,8; 3172,0]	3312,6*** [2714,3; 3705,7]
Белки, г/сут	60,9 [48,8 + 77,5]	62,9 [52,2 + 75,5]	73,2** [52,1 + 92,1]	65,4* [57,5 + 86,7]
Доля белков от ккал/сут, %	10,5 [9,0 + 12,3]	9,9 [8,4 + 11,5]	10,2 [7,7 + 12,7]	8,3*** [7,1 + 10,5]
Жиры, г/сут	95,2 [77,7 + 107,5]	101,5* [88,7 + 130,7]	133,4*** [99,5 + 172,5]	162,2*** [98,7 + 196,5]
Доля жиров от ккал/сут, %	37,5 [33,2—40,6]	36,6 [33,5 + 43,0]	41,5** [35,3 + 46,6]	45,2*** [36,6 + 49,6]
Моносахариды, г/сут	131,5 [96,8 + 176,5]	145,5 [123,8 + 176,6]	186,5** [168,9—196,8]	193,3** [167,4 + 204,7]
Доля МС от ккал/сут, %	40,6 [28,7 + 57,6]	50,8 [43,7 + 55,1]	53,8** [51,6 + 62,6]	56,2** [52,9—57,7]
Полисахариды, г/сут	194,5 [135,1 + 234,2]	157,9 [119,2 + 203,0]	150,9* [120,1 + 164,2]	159,3 [137,3 + 182,8]
Всего углеводы, г/сут	314,7 [256,7 + 347,1]	326,6 [297,1 + 352,2]	323,5 [299,2 + 355,3]	356,8*** [324,5 + 420]
Доля углеводов от ккал/сут, %	52,1 [46,8 + 55,0]	52,5 [45,3 + 56,0]	46,3** [42,9 + 52,3]	47,4** [40,7 + 53,2]

Примечание. \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой, двусторонний непараметрический U-критерий Манна—Уитни.

При сопоставлении калорийности суточного рациона пациентов с избытком массы тела и группы контроля статистической разницы не получено. В данном случае группы различались уровнем физической активности, чему следует уделить особое внимание, так как при среднем уровне физической активности потребность в энергии возрастает в 1,3, а при высоком — в 1,5 раза.

При анализе корреляционных взаимосвязей энергетической ценности и макроэлементного состава суточного рациона с антропометрическими данными обнаружилось, что помимо увеличения калорийности пищи немаловажное значение отводится дисбалансу питания. ИМТ взаимосвязан с калорийностью суточного рациона ( $r = 0,58$ ;  $p > 0,01$ ), абсолютным ( $r = 0,49$ ;  $p < 0,01$ ) и относительным ( $r = 0,29$ ;  $p < 0,05$ ) содержанием жиров и количеством простых углеводов ( $r = 0,49$ ;  $p < 0,001$ ). Есть экспериментальные свидетельства, что в постпрандиальном периоде даже после однократной нагрузки жирами в плазме увеличивается концентрация воспалительных цитокинов, ингибитора активатора плазминогена-1, СРБ, лейкоцитов, усиливаются процессы перекисного окисления липидов [15]. Учитывая современный характер питания, когда

имеет место бесконечное постпрандиальное состояние, хроническая активация врожденной иммунной системы может развиваться даже раньше, чем ожирение, также злоупотребление жирами ухудшает чувствительность к инсулину независимо от изменения массы тела [22].

Во всех группах дополнительную атерогенность питанию придавали: снижение в рационе пищевых волокон (ПВ), повышение содержания холестерина, дисбаланс по насыщенным жирным кислотам (НЖК) и полиненасыщенным жирным кислотам (ПНЖК), некоторым микроэлементам (табл. 2). Сравнивая суточную потребность в пищевых волокнах с реальным их присутствием в пищевом рационе, обнаружили недостаточное поступление ПВ во всех группах, включая контроль, достоверная разница при сопоставлении групп получена в группах с ожирением I ( $p < 0,05$ ) и II—III степени ( $p < 0,01$ ). Абсолютные цифры по группам не отличались, однако по данным литературы известно, что на 1 000 ккал должно употребляться не менее 12,5 мг пищевых волокон, и с увеличением калорийности питания необходимо пропорциональное увеличение их количества. Обеспеченность пищевыми волокнами пациентов с ожирением II—III степени составляет 30,2%, пищевые волокна

уменьшают доступность жиров и углеводов, внося вклад в предотвращение постпрандиальной гипергликемии и гиперлипидемии, многие их компоненты ферментируются естественной микрофлорой кишеч-

ника; результатом этого процесса является поступление в организм синтезируемых бактериями витаминов группы В, К и биотина.

Таблица 2

## Потребление ПВ, холестерина, ПНЖК и микронутриентов пациентами с избытком массы тела и ожирением (Me[25%; 75])

Показатель	Нормальная масса тела (n = 60)	Избыток массы тела (n = 40)	Ожирение I степени (n = 37)	Ожирение II—III степени (n = 43)
Пищевые волокна, мг/сут	18,4 [15,3 ÷ 25,8]	14,5 [11,9 ÷ 22,3]	15,4 [13,5 ÷ 19,4]	14,7 [11,6 ÷ 16,7]
Доля пищевых волокон от необходимого, %	59,3 [47,8; 75,1]	52,9 [46,1; 65,9]	50,0* [37,4; 54,5]	30,2** [26,5; 34,4]
Холестерин, г/сут	0,356 [0,250; 0,507]	0,361 [0,263; 0,540]	0,549* [0,432; 0,578]	0,563* [0,436; 0,789]
НЖК, г/сут	23,0 [19,8 ÷ 26,4]	35,5* [22,8—42,3]	67,8** [19,0 ÷ 74,4]	73,9** [55,1 ÷ 92,1]
Доля НЖК от ккал/сут, %	8,1 [6,9; 11,9]	12,3* [10,8; 13,6]	21,8** [5,2; 29,3]	16,9* [14,1; 21,3]
ПНЖК, г/сут	37,9 [20,4 ÷ 40,5]	27,9 [23,1 ÷ 35,6]	31,4 [33,6 ÷ 52,5]	34,4 [27,6 ÷ 68,6]
Доля ПНЖК от ккал/сут, %	11,2 [10,6; 12,7]	10,8 [7,9; 12,3]	9,4* [9,2; 17,9]	7,9* [7,1; 15,7]
Магний, мг/сут	326,5 [289,9; 402,3]	365,1 [308,6; 414,9]	352,0 [304,2; 377,6]	357,9 [326,1; 408,5]
Цинк, мг/сут	9,76 [8,3; 12,3]	8,87 [9,7; 13,2]	8,87 [6,8; 11,3]	10,650 [9,1; 12,3]

Примечание. \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой, двусторонний непараметрический *U*-критерий Манна—Уитни.

Подтверждено участие продуктов бактериальной ферментации пищевых волокон в обеспечении нормальной регенерации, трофики и иммунного статуса слизистой оболочки толстой кишки [22].

У пациентов с ожирением увеличено количество холестерина в пище ( $p < 0,05$ ), потребление которого положительно коррелирует с ИМТ ( $r = 0,44$ ;  $p > 0,01$ ) и ОТ ( $r = 0,48$ ;  $p > 0,01$ ), и достоверно повышено абсолютное и относительное содержание НЖК на фоне снижения относительного количества ПНЖК у пациентов с ожирением I ( $p < 0,05$ ) и II—III ( $p < 0,01$ ) степени относительно контроля. ПНЖК тормозят синтез липидов в печени, стимулируют окисление жирных кислот в печени и скелетной мускулатуре и синтез гликогена, приводят к изменению жирнокислотного состава клеточных мембран с последующими изменениями в трансляции сигнала гормона [26].

При анализе содержания микроэлементов достоверных отличий между группами по содержанию кальция, железа, магния и цинка не получено. Однако обращает на себя внимание снижение количества потребляемого магния и цинка во всех группах. Суточная потребность в магнии составляет 400—450 мг/сут, по данным литературы, у лиц, потребляющих магний менее рекомендованных суточных норм, обнаруживалось достоверное повышение уровня С-реактивного белка [19]. Недостаток цинка индуцирует глюкокортикоидзависимый апоптоз с

последующей лимфопенией и иммунодефицитом. Также наблюдается угнетение активности натуральных киллеров, лимфокинактированных киллеров и митогензависимой пролиферации лимфоцитов. Подобный статус способствует развитию аутоиммунной патологии [38].

Уровень ФНО- $\alpha$  повышался с увеличением ИМТ, максимальные цифры получены у пациентов с ожирением II—III степени. Обнаружена взаимосвязь концентрации ФНО- $\alpha$  с ИМТ ( $r = 0,85$ ;  $p < 0,001$ ) и ОТ ( $r = 0,83$ ;  $p < 0,001$ ). По данным литературы, ФНО- $\alpha$  непосредственно вносит вклад в адипогенез, стимулируя преадипоциты и эндотелиальные клетки, которые вырабатывают хемокин — MCP-1 [40]. Таким образом, преадипоциты и эндотелиальные клетки ответственны за миграцию макрофагов в жирную ткань. ФНО- $\alpha$  играет первичную роль в стимулировании выработки лептина совместно с интерлейкином-6 (IL-6) и другими воспалительными посредниками [12]. Связывание ФНО- $\alpha$  с соответствующими рецепторами приводит к активации факторов транскрипции NF- $\kappa$ B, AP-1, которые, в свою очередь, регулируют активность нескольких генов, кодирующих синтез провоспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления, в частности, IL-6 стимулируют образование CRP-hs [20]. Как видно из табл. 3, показатели CRP-hs у пациентов с избытком массы тела и ожирением достоверно превышают показатели контрольной группы ( $p < 0,001$ ) и

имеют тенденцию к росту с увеличением ИМТ ( $r = 0,54$ ;  $p < 0,001$ ) и ОТ ( $r = 0,56$ ;  $p < 0,001$ ).

Кроме непосредственного действия на системы репродукции вирусов, интерферон- $\gamma$  является важным

медиатором иммунитета, отражающим взаимосвязь между макрофагами и лимфоцитами, регулирующим клеточный и гуморальный иммунитет, что позволяет отнести его к семейству регуляторных цитокинов [4].

Таблица 3

Уровень инсулина, лептина, иммуноглобулинов и маркеров воспаления у пациентов с избытком массы тела и ожирением (Ме [25%; 75])

Показатель	Нормальная масса тела ( $n = 60$ )	Избыток массы тела ( $n = 40$ )	Ожирение I степени ( $n = 37$ )	Ожирение II—III степени ( $n = 43$ )
Лептин, нг/мл	9,46 [5,44—11,88]	15,86*** [6,93—30,11]	19,45*** [12,4—29,18]	18,51*** [7,86—32,91]
Инсулин, нг/мл	12,1 [9,23—14,22]	16,0*** [11,77—20,43]	21,7*** [18,76—25,48]	25,1*** [19,62—29,42]
СРБ, мг/л	0,245 [0,18—0,3]	0,55*** [0,246—1,14]	0,52*** [0,34—0,98]	1,34*** [0,32—3,06]
TNF- $\alpha$ пг/мл	19,3 [15,35—24,6]	128,1*** [77,3—188,0]	201,7*** [112,4—321,4]	250,4*** [191,5—351,2]
IFN- $\gamma$ , пг/мл	8,6 [5,23—14,6]	24,4*** [16,4—32,55]	15,6** [10,2—21,4]	12,7 [6,25—17,0]
IgA, г/л	1,6 [1,4—1,72]	1,6 [1,2—1,8]	1,8** [1,5—2,3]	1,0*** [0,6—1,6]
IgM, г/л	1,4 [1,2—1,6]	2,2*** [1,9—3,05]	2,4*** [1,8—3,5]	1,1 [0,9—1,4]
IgG, г/л	9,8 [8,9—11,3]	9,75 [8,45—10,3]	13,8*** [12,5—15,0]	8,0* [5,4—8,4]
Лейкоциты, тыс./мл	5,2 [4,8—5,6]	5,6** [5,2—5,8]	5,8*** [5,2—6,1]	5,8*** [5,6—6,1]

Примечание. \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой, двусторонний непараметрический U-критерий Манна—Уитни.

Также IFN- $\gamma$  совместно с IL-1 активирует NF- $\kappa$ B, что приводит к ингибции передачи сигналов инсулином клеткам-мишеням и тормозит стимулируемую глюкозой выработку инсулина [13].

В данном исследовании установлено повышение уровня IFN- $\gamma$  у пациентов с избытком массы тела и ожирением I степени по сравнению с контрольной группой, и он имел тенденцию к снижению у пациентов с ожирением II—III степени, что, возможно, связано с тяжестью и длительностью метаболических нарушений. Некоторые авторы считают, что в процессе быстрого роста жировой ткани адипоциты испытывают гипоксию и начинают вырабатывать воспалительные цитокины, увеличивающие кровоток, а некоторые из них (лептин и эндотелиальный фактор роста) могут непосредственно стимулировать ангиогенез [35].

Оценивая абсолютное количество лейкоцитов, получили достоверное повышение показателей у пациентов с избытком массы тела и ожирением ( $p < 0,01$  — для 1-й группы,  $p < 0,001$  — для 2-й, 3-й групп) относительно группы контроля с положительной корреляцией от ИМТ ( $r = 0,52$ ;  $p < 0,005$ ) и ОТ ( $r = 0,55$ ;  $p < 0,005$ ), что согласуется с рядом исследований [14, 18]. В повышении уровня лейкоцитов при нарастании ИМТ принимают участие интерлейкины — IL-6 и IL-8. Высокий уровень лейкоцитов является дополнительным фактором риска атеросклероза, так как лейкоциты по-

вышают вязкость крови, вырабатывают вещества, способствующие нестабильности бляшки и тромбообразованию, а также играют роль в эндотелиальной дисфункции [29].

При анализе показателей гуморального иммунитета обнаружено достоверное увеличение концентрации IgM ( $p < 0,01$ ) при наличии избытка массы тела, при ожирении I степени повышена концентрация IgA ( $p < 0,01$ ), IgM ( $p < 0,01$ ) и IgG ( $p < 0,001$ ). При прогрессировании ожирения до II—III степени снижается уровень IgA ( $p < 0,05$ ) и IgG ( $p < 0,05$ ) относительно контроля. Полученные результаты свидетельствуют, что на начальных этапах формирования системного воспаления и гормонального дисбаланса происходит активация гуморального звена иммунитета с повышением концентрации иммуноглобулинов и интерферона- $\gamma$ , однако при прогрессировании ожирения до II—III степени наблюдается снижение уровня данных показателей.

Уровень инсулина достоверно повышен при наличии избытка массы тела и ожирения ( $p < 0,001$ ), отмечался рост концентрации инсулина в плазме крови при увеличении ИМТ ( $r = 0,78$ ;  $p < 0,005$ ) и ОТ ( $r = 0,75$ ;  $p < 0,005$ ), что косвенно говорит об увеличении инсулинорезистентности при нарастании степени ожирения. Синдром инсулинорезистентности вызывает подъем концентрации ЛПОНП, ЛПНП и триглицеридов в плазме крови [11]. При ожирении развитие и прогрес-

сирование инсулинорезистентности и ее различных проявлений может быть отражением липотоксических эффектов свободных жирных кислот и дисбаланса адипокинов [37]. Лептин является антистеатогенным гормоном и, подобно инсулину, регулирует гомеостаз глюкозы и предотвращающему развитие глюкотоксичности, регулирует гомеостаз жирных кислот, предохраняя от развития липотоксикоза, при висцеральном ожирении гиперкортизолемиа приводит к периферической лептинорезистентности [37]. Периферическая лептинорезистентность подтверждается полученными данными: уровень лептина достоверно повышен при наличии избытка массы тела и ожирения ( $p < 0,001$ ). Максимальные цифры получены у женщин молодого возраста (корреляция с женским полом  $r = 0,72$ ;  $p < 0,005$ ), также его концентрация в сыворотке положительно коррелирует с ИМТ ( $r = 0,46$ ;  $p < 0,001$ ), ОТ ( $r = 0,32$ ;  $p < 0,01$ ) и имеет отрицательную направленность с количеством потребляемых с пищей полисахаридов ( $r = -0,45$ ;  $p < 0,01$ ).

## Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования у пациентов с избытком массы тела и ожирением выявлен неблагоприятный фон, который можно охарактеризовать своеобразной активацией ряда факторов «воспаления», что подтверждает повышенный уровень лейкоцитов периферической крови, увеличение концентрации СРБ-hs, цитокинов (ФНО- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ), иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG). Формированию данных нарушений способствует избыточное питание и дисбаланс по макронутриентам путем стимулирования роста жировой ткани, прямое влияние оказывает дефицит в питании пищевых волокон, магния и цинка.

### Выводы:

1. В питании пациентов исследуемых групп, включая лиц с нормальной массой тела, наблюдается дисбаланс по основным макро- и микронутриентам, проявляющийся дефицитом в питании магния, цинка, пищевых волокон, недостатком ПНЖК, избытком жиров, простых углеводов и относительным дефицитом полисахаридов. Также во всех группах примерно в 90% случаев нарушен режим питания, когда прием основной части энергетической ценности рациона смещен на вторую половину дня.

2. При увеличении ИМТ наблюдается рост общей калорийности питания, избыток моносахаридов, жиров на фоне прогрессирующего снижения физической активности, а значит, и энергозатрат, что играет основную роль в развитии и прогрессировании ожирения.

3. У пациентов с избытком массы тела и ожирением отмечается повышение уровня лейкоцитов, ФНО- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , дисбаланс гуморального звена иммунитета, повышение сывороточной концентрации лептина и инсулина, тесно коррелированное с ИМТ и особенностями питания.

## Литература

1. Аметов А.С. Ожирение — эпидемия XXI века // Терапевт. арх. 2002. Т. 74. № 10. С. 5—7.
2. Бутрова С.А., Дзгоева Ф.Х. Висцеральное ожирение — ключевое звено метаболического синдрома // Ожирение и метаболизм. 2004. № 1. С. 10—16.
3. Бессенсен Д.Г., Кушнер Р. Избыточный вес и ожирение. Профилактика, диагностика и лечение. М.: БИНОМ, 2004.
4. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы. М.: ГЭОТАРМедиа, 2005. С. 42—54.
5. Забелина В.Д., Земсков В.М., Мкртумян А.М. и др. Особенности состояния иммунной системы у больных с метаболическим синдромом // Терапевт. арх. 2004. № 5. С. 21—24.
6. Мартинчик А.Н., Батулин А.К. и др. Разработка метода исследования фактического питания по анализу частоты потребления пищевых продуктов: создание вопросника и общая оценка достоверности метода // Вопр. питания. 1998. № 3. С. 8—13.
7. Мартынова Е.А., Морозов И.А. Питание и иммунитет: роль питания в поддержании функциональной активности иммунной системы и развитии полноценного иммунного ответа // Материалы XVI сессии Академической школы-семинара им. А.М. Уголева «Современные проблемы физиологии и патологии пищеварения». Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2001. Т. XI. Прил. 14. № 4. С. 28—38.
8. Andronico G., Cottone S., Mangano M.T., Ferraro-Mortellaro R. Insulin, rennin-aldosterone system and blood pressure in obese people // Int. J. Obesity. 2001. V. 25. № 2. P. 239—242.
9. Argyropoulos G., Harper M. Uncoupling proteins and thermoregulation // J. Appl. Physiol. 2002. V. 92. № 5. P. 2187—2198.
10. Brent E. Wisse The Inflammatory Syndrome: The role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity // J. Am. Soc. Nephrol. 2004. V. 15. P. 2792—2800.
11. Brewer H.B., Gregg R.E., Hoeg J.M., Fojo S.S. // Clin. Chem. 1988. V. 33. P. 4—8.
12. Bullo M., Garcia-Lorda P., Megias I., Salas-Salvado J. Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression // Obes. Res. 2003. V. 11. P. 525—531.
13. Campbell I.L., Oxbrow L., Harrison L.C. Interferon-gamma:

- pleiotropic effects on a rat pancreatic beta cell line // *Mol. Cell. Endocrinol.* 1997. V. 52. P. 161—167.
14. Canturk Z., Canturk N.Z., Cetinarlan B. et al // *Obes. Res.* 2003. № 6. P. 769—775.
  15. Carroll M.F., Schade D.S. Timing of antioxidant vitamin ingestion alters postprandial proatherogenic serum markers // *Circulation.* 2003. V. 108. P. 24—31.
  16. Charriere G. et al. Preadipocyte conversion to macrophage. Evidence of plasticity // *J. Biol. Chem.* 2003. V. 278. P. 9850—9855.
  17. Chinetti G., Grigolio S., Antonucci M. et al. Activation of proliferator — activated receptors  $\alpha$  and  $\gamma$  induces apoptosis of human monocyte-derived macrophages // *J. Biol. Chem.* 1998. V. 273. № 40. P. 25573—25580.
  18. Cottam D.R., Schaefer P.A., Shaftan G.W., Velsu L., Angus L.D. // *Obes. Surg.* 2002. V. 6. P. 335—342.
  19. Dana E., King M.D., Arch G. et al. Dietary Magnesium and C-reactive Protein Levels // *J. of the American College of Nutrition.* 2005. V. 24. № 3. P. 166—171.
  20. Heinrich P.C., Castell J.V., Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response // *Biochem. J.* 1990. V. 265. P. 621—636.
  21. Hotamisligil G.S. Inflammation, TNF- $\alpha$  and insulin resistance. In *Diabetes mellitus* // *J. Biol. Chem.* 2003. V. 278. № 4. P. 573—579.
  22. Hung T., Stevenpiper J.L., Marchie A. et al. Fat versus carbohydrate in insulin resistance, obesity, diabetes and cardiovascular disease // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2003. V. 6. № 2. P. 127—131.
  23. Jeguer E., Tappy L. Regulation of body weight in humans // *Physiol. Rev.* 1999. V. 79. № 2. P. 451—475.
  24. Jenkins A.B., Markovic T.P., Fleury A., Campbell L.V. Carbohydrate intake and short-term regulation of leptin in humans // *Diabetologia.* 1997. V. 40. P. 348—351.
  25. Clément K., Viguier N. Weight loss regulates inflammation-related genes in white adipose tissue of obese subjects // *The FASEB Journal.* 2004. V. 18. P. 1657—1669.
  26. Wellen K.E., Hotamisligil G.S. Inflammation, stress, and diabetes // *J. Clin. Invest.* 2005. V. 115. P. 1111—1119.
  27. Klesges R., Klesges L., Haddock C., Eck L. A longitudinal analysis of the impact of dietary intake and physical activity on weight change in adults // *Am. J. Clin. Nutr.* 1992. V. 55. P. 818—822.
  28. Linton M.F., Fazio S. Macrophages, inflammation, and atherosclerosis // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2003. V. 27. № 3. P. 35—40.
  29. Murohara T., Buerke M., Lefer A.M. Polymorphonuclear leukocyte-induced vasoconstriction and endothelial dysfunction: role of selectins // *Arterioscler Thromb.* 1994. V. 14. P. 1509—1519.
  30. Nieman D.C., Henson D.A., Nehlsen-Cannarella S.L. et al. Influence of obesity on immune function // *J. Am. Diet. Assoc.* 1999. V. 99. № 12. P. 1512.
  31. Pickup J.C., Crook M.A. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? // *Diabetologia* 1998. V. 41. P. 1241—1248.
  32. Porter M.H., Cutchins A., Fine J.B. et al. Effects of TNF- $\alpha$  on glucose metabolism and lipolysis in adipose tissue and isolated fat-cell preparations // *J. Lab. Clin. Med.* 2002. V. 139. P. 140—146.
  33. Stallone D.D. The influence of obesity and its treatment on the immune system // *Nutr. Rev.* 1994. V. 52. P. 37—50.
  34. Tchoukalova Y.D., Sarr M.G., Jensen M.D. Measuring committed preadipocytes in human adipose tissue from severely obese patients by using adipocyte fatty acid binding protein // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2004. V. 287. P. 1132—1140.
  35. Trayhurn P., Wood I.S. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue // *Br. J. Nutr.* 2004. V. 92. P. 347—355.
  36. Tritos N., Mantzoros C.S. Leptin: Its role in obesity and beyond // *Diabetologia.* 1997. V. 40. P. 371—379.
  37. Unger R.H. Lipotoxic Diseases // *Annu. Rev. Med.* 2002. V. 53. P. 319—336.
  38. Walker C.F., Kordas K.K., Stoltzfus R.J., Black R.E. Interactive effects of iron and zinc on biochemical and functional outcomes in supplementation trials // *Am. J. of Clinical Nutrition.* 2005. V. 82. № 1. P. 5—12.
  39. WHO. Controlling the global obesity epidemic // World Health Organization. 2003.
  40. Xu H., Barnes G.T., Yang Q. et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance // *J. Clin. Invest.* 2003. V. 112. P. 1821—1830.

Поступила в редакцию 12.07.2006 г.

Утверждена к печати 20.11.2006 г.