

ИММУНОМОДУЛЯТОРНЫЙ ЭФФЕКТ РАЦИОНОВ ПИТАНИЯ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ СОДЕРЖАНИЕМ ПРОТЕИНОВ

Булат Ольга

*Институт Физиологии и Санокреатологии, Молдавский
Государственный Университет, Кишинев, Республика Молдова,
bulatolga@mail.ru*

Abstract. *With the development of sanocreatology, special attention is given to methods aimed at influencing the functions of various systems and organs, including the immune system. Therefore, the aim of this study was to investigate the effect of diets with different protein ratios on the concentrations of immunoglobulins A, M, and G in old rats. Experiments were conducted on aged (24 months) female white laboratory rats. The experiments were conducted over a period of 30 days.*

It was found that in groups of animals fed a diet with protein concentration exceedingly twice the norm, the serum immunoglobulin A levels significantly decreased, while immunoglobulins M and G remained unchanged. This indicates a selective deficiency of immunoglobulin A, which may be explained by nephrotic syndrome.

Key words. *Aging, nutrition, immunity, proteins, immunoglobulins.*

Введение

Последнее годы, на фоне роста инфекций, остро встал вопрос о иммунодефицитных состояниях, о поддержание и коррекции иммунного статуса, в том числе и посредством питания. Вторичные иммунодефицитные состояния еще более актуальны в пожилом и старческом возрасте, так как проявляются и возрастные изменения органов и систем организма.

Иммунная система – это система биологических структур, органов и клеток, осуществляющая защитную функцию организма. Оптимальное функционирование иммунной системы, во многом зависит от адекватного питания. Посредством питания организм получает триаду макроэлементов (белки, жиры, углеводы), а также микроэлементы (витамины, минералы и др.) [4].

Достоверно известно, что нарушения в питание ведет за собой, изменения функций и систем организма, в том числе и иммунной. Так по данным ВОЗ, неполноценное питания является основной причиной иммунной недостаточности [3]. Пищевые компоненты в рационе питания, такие как: белки, жиры и углеводы помимо обеспечения организма энергией, являются пластическим материалом, учувствуют в формирование иммунных клеток.

По мере старения, риск и тяжесть инфекций изменяются в соответствии с иммунокомпетентностью организма, в зависимости от того, как иммунная система развивается, созревает и ослабевает. На иммунную систему и ее компетентность влияют несколько факторов, включая питание. Существует двунаправленная связь между питанием, инфекцией и иммунитетом: изменения в одном компоненте влияют на другие. Например, различные иммунные особенности, присутствующие на каждом этапе жизни, могут влиять на тип, распространенность и тяжесть инфекций, в то время как неадекватное питание может поставить под угрозу иммунную функцию и увеличить риск заражения [5].

Старение иммунной системы включает функциональные изменения в отдельных популяциях клеток, в кроветворных тканях, а также и на системном уровне. Они опосредованы факторами, вырабатываемыми циркулирующими клетками, нишевыми и системными клетками [1]. Возрастные изменения в костном мозге и тимусе вызывают снижение продукции наивных иммунных клеток и функциональные иммунодефициты. Другим показателем старения и снижения иммунного статуса, является накопление стареющих клеток в тканях. Некоторые вирусные инфекции истощают адаптивные иммунные клетки, что увеличивает риск аутоиммунных и иммунодефицитных состояний, что приводит к общему снижению специфичности и эффективности иммунной системы в пожилом возрасте [8].

Как прямой результат старения, иммунная система находится в постоянном субклиническом воспалительном состоянии, известном как «inflammaging». Предполагается, что «inflammaging» является следствием активации врожденного иммунитета и снижения адаптивного иммунитета без экзогенных стимулов [11].

При старении иммунной системы происходит несколько ключевых процессов: уменьшение общего объема костного мозга за счет его замены жировыми тканями; нарушение продукции

предшественников стволовыми клетками костного мозга с последующим уменьшением количества, как предшественников тимоцитов, так и предшественников В-клеток; инволюция тимуса снижает выброс наивных лимфоцитов в кровоток; истощение рецепторов Т- и В-клеток; уменьшается количество полноценных функциональных клеток иммунной системы с необходимой пластичностью (например, Т-хелперов); нарушение созревания клеток, участвующих в продукции высокоактивных антител; нарушение структуры вторичных лимфоидных органов; накопление истощенных лимфоцитов, неспособных размножаться и реагировать на раздражители; накопление терминально дифференцированных клеток адаптивного иммунитета и увеличение количества стареющих клеток, секретирующих несколько про воспалительных цитокинов; повышение воспалительного фона организма. Развивается нарушение баланса регуляции между супрессорной функцией и воспалительной реакцией, чрезмерная толерантность в некоторых периферических тканях. Кроме того, значительно снижается функция скавенджеров: фагоцитоз, хемотаксис к очагам воспаления, способность к дегрануляции в ответ на инфекционные стимулы и пластичность миелоидных клеток. Все эти процессы приводят к снижению адаптивного и врожденного иммунитета в ответ на инфекции, к нарушению способности контролировать амплитуду иммунного ответа, что замедляет очищение тканей от стареющих и поврежденных клеток и поддержание тканей организма в функциональном состоянии. Что в целом снижает эффективность иммунных реакций против инфекционных и онкологических заболеваний, снижает иммунные функции организма [8].

Белки являются важными макронутриентами для иммунной системы, поскольку включают в себя, аминокислоты столь необходимые для синтеза иммунных белков, включая цитокины и антитела, которые опосредуют иммунные реакции. Метаболическая деградация некоторых аминокислот (триптофана, аргинина) приводит к образованию химических субстратов, участвующих в биологических процессах. Так метаболизм триптофана способствует синтезу кофактора НАД⁺, который участвует в окислительно-восстановительных реакциях и переносе электронов. Деградация аргинина связана с индукцией неканонического пути NF-κB и регуляцией транскрипции генов в контексте иммунной

толерантности. Метаболизм аргинина и метионина, также приводит к синтезу полиаминов, которые представляют собой органические соединения, регулирующие пролиферацию клеток посредством их роли в поддержании стабильности ДНК, мРНК и клеточных мембран; полиамины связаны с индукцией и регуляцией воспаления и распознаванием патогенов, влияя на связывание рецептора с лигандом. Деградация метионина приводит к синтезу глутатиона, органического антиоксидантного соединения, участвующего в предотвращении окислительного стресса, регулировании цитотоксичности NK- и Т-клеток, активности макрофагов, а также активации Т-клеток. Аминокислоты выполняют множество функций в иммунной системе, включая регуляцию активации адаптивных и врожденных иммунных клеток (В- и Т-клеток, NK-клеток, макрофагов), пролиферацию лимфоцитов и выработку антител, цитокинов и цитотоксических факторов [2, 6, 7, 9, 10]. Наиболее иммуногенными являются пептиды, состоящие из 8 – 10 аминокислот, что является оптимальным для закрепления между цепей молекулы Major Histocompatibility Complex II класса. Расщепление протеинов до пептидов, активизирует иммунную систему. Значительное воздействие на иммунный статус оказывает снижение белка в рационе ниже определенной критической границы, различной для каждого вида млекопитающих [16].

Белково-энергетическая недостаточность приводит к снижению общего количества лимфоцитов. Наблюдается преимущественное уменьшение числа CD3+ Т-лимфоцитов при стабильном содержании В-лимфоцитов. Установлено, что среди Т-лимфоцитов белковому голоданию более подвержены CD4+ лимфоциты [12]. Так же ингибируется синтез цитокинов Т-хелперами, синтез антител и антигензависимых неспецифических иммуноглобулинов (Ig), что обуславливает супрессию общего и локального иммунного ответа на бактериальные антигены. Голодание в течение 7 дней, приводит к снижению абсолютного числа лейкоцитов и лимфоцитов; снижению Т-хелперов, а также индекса отношения Т-хелперов к цитотоксическим Т-лимфоцитам, относительное содержание которых повышается. В реабилитационный период после голодания иммунологические показатели и неспецифическая резистентность к инфекции восстанавливаются крайне медленно [16].

Наибольшее влияние на иммунный статус, оказывает снижение протеина в рационе питания ниже определенной критической границы, которая различна для каждого вида. В экспериментах на животных, было доказано, что при уровне белка в рационе ниже 4% снижается синтез IL-2, ослабляются кооперативные взаимодействия между лимфоцитами, замедляется пролиферация клеток, уменьшается число антитело-образующих клеток и цитотоксических лимфоцитов [14].

Вместе с тем показано, что значительное увеличение содержания белка в рационе также сопровождается нарушениями иммунной реактивности, проявляющимися ухудшением показателей естественного иммунитета, угнетением реакций замедленного типа. В частности, в экспериментах установлено, что максимальная активность комплемента и фагоцитарная активность наблюдается при содержании белка в рационе из расчёта 13 – 23% по калорийности. Большее или меньшее содержание белка в рационе приводит к снижению данных показателей [12].

Очевидно, что состояние иммунной системы во многом зависит от качества, количества и содержания макро и микроэлементов в рационе питания.

Целью настоящего исследования было изучение влияния рационов питания с различным содержанием белка на гуморальный иммунный статус (концентрацию IgA, IgM, IgG) в период деминуации функций и общебиологической деградации организма, то есть в период старения.

Материалы и методы

Эксперимент проводили на белых лабораторных самках крыс в возрасте 24-25 месяцев и массой тела 250-300 г. Животных содержали в виварии в стандартных условиях, со свободным доступом к пище и воде; получали рацион питания с различным содержанием протеинов. Были сформированы 5 групп, животных. Первая группа – контрольная, животные получали стандартный рацион питания: 15-20% белка, 60-65% углеводов и 10% жиров [13]. Следующие экспериментальные группы получали большее количество белков. Так, вторая группа получала: 25-30% белка, 50-55% углеводов и 10% жиров. Рацион третьей группы состоял из: 35-40% белка, 40-45% углеводов и 10% жиров; четвертой группы – 45-50% белка, 30-35% углеводов и 10% жиров и пятой группы – 55-60%

белка, 20-25% углеводов, 10% жиров. Животные содержались на соответствующих рационах в течение 30 дней.

Количественное определение иммуноглобулинов А, М и G (IgA, IgM, IgG) классов проводили иммуноферментным методом на биохимическом анализаторе Stat Fax 1904 Plus (Awareness Technology INC, США). Забор крови для иммуноферментного анализа проводили методом декапитации, в утренние часы.

Статистический анализ полученных данных. проводили определением достоверности методом непрямых разностей по Е.В. Монцевичюте-Эрингене [15].

Результаты и обсуждения

В результате проведённого исследования установлено, что концентрация иммуноглобулинов в сыворотке крови животных, находящихся на рационах питания с преимущественным преобладанием белка, имеет существенное различие в сравнение с контрольной группой (табл.).

Таблица. Концентрация иммуноглобулинов в сыворотки крови старых крыс при рационах питания с разным содержанием белка (в мг/мл)

Группа	IgA	IgM	IgG
I	1,4±0,4	0,3±0,1	2,5±0,5
II	0,5±0,2	0,6±0,2	3,4±1,1
III	0,3±0,1**	0,8±0,3	5,5±1,0**
IV	0,4±0,2**	0,8±0,2	3,8±1,4
V	0,2±0,1**	0,4±0,1	4,1±1,7

Примечание: * – недостоверная, ** – переходная удовлетворительная, *** – переходная хорошая, **** – достоверная.

Так, содержание IgA в сыворотке крови крыс содержащихся на стандартном рационе питания было на уровне 1,4±0,4 мг/мл, у крыс второй группы с 25-30% содержанием белка в рационе – 0,5±0,2 мг/мл, тогда как в следующих группа подопытных животных наблюдалось достоверно существенное снижение данного иммуноглобулина, так в третьей экспериментальной группе с содержанием белка – 35-40% показатель IgA составил 0,3±0,1 мг/мл, а в четвертой с процентным соотношением белка – 45-50%, и в пятой – 55-60%, соответственно – 0,4±0,2 мг/мл и 0,2±0,1 мг/мл. Содержание иммуноглобулина М в этих пяти группах, было соответственно равно 0,3±0,1; 0,6±0,2; 0,8±0,3; 0,8±0,2 и 0,4±0,1

мг/мл. Уровень иммуноглобулина G в сыворотке крови лабораторных животных, содержащихся на стандартном рационе питания, был равен $2,5 \pm 0,5$ мг/мл, у II группы – $3,4 \pm 1,1$ мг/мл, III – $5,5 \pm 1,0$ мг/мл, IV – $3,8 \pm 1,4$ мг/мл и в V – $4,1 \pm 1,7$ мг/мл

Таким образом, установлены некоторые особенности состояния гуморальной иммунной системы в зависимости от преимущественного потребления белка в рационе. Так, значительное снижение концентрации в сыворотке крови иммуноглобулинов класса A, под влиянием рационов питания с высоким содержанием белка, в экспериментальных группах с сравнение с контрольной группой: во второй группе уменьшилось более чем 2,8 раз, в третьей группе 4,7, в четвертой и пятой, в 3,5 и 7,0 соответственно; свидетельствует об вторичном иммунодефицитном состоянии, в следствии снижения усвоения белка в организме, то есть, нарушение белкового обмена в следствии длительной, повышенной белковой нагрузке. Чрезмерное потребление белка в рационе питания не ведет к повышению его запасов в организме. Так как, избыточное потребление белка, неблагоприятно влияет на обмен веществ, а также на функции органов, таких как печень и почки и не приводит к повышению его запасов в организме.

Достоверных изменений в концентрации иммуноглобулинов классов M и G, не установлено, но имеется тенденция к их увеличению, что свидетельствует о воспалительном процессе, которое обусловлено накоплением азотистых продуктов, формирующимся в процессе метаболизма протеинов при избыточном поступлении белка. А также на ряду низкими показателями IgA, можно судить о том, что IgM берёт на себя функции IgA, выступая в первом ряду иммунологической защиты организма от чужеродных веществ. А увеличение IgG в сыворотке крови, может дополнительно свидетельствовать об поражении печени и почек на фоне высокобелковой диеты.

Выводы

Применение в течении 30 дней, рационов питания с высоким содержание белка, которое более чем в 2 раза превышал норму потребления протеинов, охарактеризовалось иммунной недостаточностью, в частности, дефицитом иммуноглобулина A. Которое образовалось на фоне повышенной белковой нагрузке.

Таким образом было доказано, что длительное потребление большого количества протеинов в пище не ведет к позитивным иммуномодулирующим эффектам, а ведет к угнетению гуморального иммунитета. Для определения оптимального количества белка, которое будет способствовать эффективному функционированию иммунной системы, необходимы дополнительные исследования.

Литература

1. Blanco E. et al. Age-associated distribution of normal B-cell and plasma cell subsets in peripheral blood. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018, N 141:2208-2219.e16. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.017
2. Grohmann U. et al. Amino-Acid Sensing and Degrading Pathways in Immune Regulation. In: *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2017, N 35, p. 37–45.
3. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/malnutrition>
4. Maggini S. et al. Vitamins C, D and Zinc: Synergistic Roles in Immune Function and Infections. In: *Vitamins & Minerals*. 2017, N 6, p.167. doi:10.4172/2376-1318.1000167
5. Maggini S., Pierre A., Calder PC. Immune Function and Micronutrient Requirements Change over the Life Course. In: *Nutrients*. 2018, N 10, p.1531.
6. Markova M. et al. Effects of Plant and Animal High Protein Diets on Immune-Inflammatory Biomarkers: A 6-Week Intervention Trial. In: *Clinical Nutrition*. 2019, N 39, p. 862–869.
7. Rubio-Patino C. et al. Low-Protein Diet Induces IRE1alpha-Dependent Anticancer Immunosurveillance. In: *Cell Metabolism*. 2018, N 27, p. 828–842.
8. Rybtsova N., Berezina T.N., Rybtsov S. Molecular Markers of Blood Cell Populations Can Help. Estimate Aging of the Immune System. In: *International Journal of Molecular Sciences*. 2023, 24, 5708. doi: 10.3390/ijms24065708.
9. Tourkochristou E., Triantos C, Mouzaki A. The Influence of Nutritional Factors on Immunological Outcomes. In: *Frontiers in Immunology*. 2021, N 12, 665968. doi: 10.3389/fimmu.2021.665968.
10. Whelan R. The Role of Amino Acids in the Immune System-a Special Focus on Broilers. 2019. Available at: <https://en.engormix.com/poultry-industry/articles/the-role-amino-acids-t43647.htm>.
11. Yeo G.E.C. et al. Potential of Mesenchymal Stem Cells in the Rejuvenation of the Aging Immune System. Int. In: *Journal of Molecular Sciences*. 2021, N 22, 5749. doi: 10.3390/ijms22115749.
12. Вологжанин Д. А., Калинина Н. М., Князев П. С. Иммунитет и питание. В: *Иммунология*. 2005, Т. 6. с. 3-25.
13. Западнюк И.П. и др. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. Киев: Вища школа, 1983. 383 с

14. Мартынова Е. А., Морозов И. А. Питание и иммунитет: роль питания в поддержании функциональной активности иммунной системы и развитии полноценного иммунного ответа. В: *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2001, Т.11, Прил. 14, N 4. с. 28-38

15. Монницевичуту-Эринеге Е. Упрощенные математико-статистические методы в медицинской исследовательской работе. В: *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 1964, N 4, с. 71-78.

16. Петров И.М., Гагина Т.А., Трошина И.А., Медведева И.В. Современные особенности питания и иммунная система. В: *Сибирский медицинский журнал*. 2006, N 6. с. 10-14.

Примечание. *Статья разработана в рамках подпрограммы 011001: Mecanisme de reglare a homeostaziei organismului și a sănătății și elaborarea procedurilor și măsurilor de menținere a ei.*