

**ИММУНИТЕТ И ПИТАНИЕ**

Вологжанин Д.А., Калинина Н.М.\*, Князев П.С.

Военно-медицинская академия,

\*Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины МЧС РФ,

Санкт-Петербург

Взаимосвязи между питанием и иммунитетом являются предметом исследований в течение длительного времени. Данные об организации иммунной системы и факторах, оказывающих влияние на её функцию, демонстрируют чёткое соответствие между состоянием питания и иммунитетом.

В обзоре представлены данные относительно влияния питания на состояние иммунной системы. Информация систематизирована по основным видам обмена веществ и иммунонутриентов. Предложен вариант диеты, направленной на стимуляцию иммунной системы.

The relationship between nutritional status and the immune system has been a topic of study for a long time. The increases in our understanding of the organization of the immune system and the factors that regulate immune function have demonstrated a remarkable and close concordance between host nutritional status and immunity. In the review the data concerning influence of a nutritional status on a condition of immune system are submitted. The information is systematized by the basic kinds of a metabolism and immunonutrients. The variant of the diet directed on stimulation of immune system is offered.

Взаимосвязь питания и иммунитета на первый взгляд кажется очевидной. Не вызывает сомнений, что нарушение питания влечёт за собой нарушения со стороны иммунной системы, поскольку все процессы, протекающие в ней имеют определённое метаболическое обеспечение. По данным экспертов ВОЗ, недостаточность питания является самой распространённой причиной иммунной недостаточности [12].

Особую актуальность это приобретает в связи с тем, что в современных условиях питание населения России характеризуется рядом серьёзных нарушений. Результаты исследований демонстрируют дефицит полиненасыщенных жирных кислот на фоне избыточного поступления животных жиров, дефицит полноценных (животных) белков (особенно в группах населения с низкими доходами), большинства витаминов (аскорбиновой кислоты – у 70–100% населения; тиамина, рибофлавина, фолиевой кислоты – до 60% населения; β-каротина – у 40–60%), недостаточность целого ряда макро- и микроэлементов (кальций, железо, йод, фтор, селен, цинк) [31].

Учитывая наблюдающуюся в настоящее время тенденцию к снижению энерготрат у большинства населения, становится очевидным, что адекватное поступление микронутриентов с обычным рационом теоретически невозможно даже при условии обычной потребности в них. Соответственно, в ситуациях, сопровождающихся увеличением потребности в микронутриентах, дефицит их тем более становится очевиден, приводя к резкому снижению сопротивляемости человека воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды [32].

В стандартах диагностики и лечения больных аллергическими заболеваниями и нарушениями иммунной системы (2003) выделяется три основных формы вторичных иммунодефицитов: приобретенная, индуцированная и спонтанная. К какой из них может быть отнесена иммунная недостаточность, возникшая на фоне нарушений питания? По всей видимости, её следует расценивать как индуцированную. Но, учитывая, что оценка нутритивного статуса в терапевтической практике в большинстве случаев не проводится совсем или проводится недостаточно глубоко, можно предположить, что нарушения питания неоправданно редко рассматриваются в качестве ведущей причины иммунной недостаточности.

В классификации типов иммунной недостаточности и причин её возникновения Лебедева К.А. и Понякиной И.Д. (2003) также отсутствует форма, преимущественно связанная с нарушением питания, хотя алиментарные факторы отмечены как важнейшие в формировании анергии истощения – состояния, характеризующегося ослаблением или отсутствием ответа нормальных компонентов иммунной системы на антигены [18].

Как самостоятельная группа метаболические вторичные иммунодефицитные болезни выделены в классификации вторичных иммунодефицитных болезней Новиковым Д.К. с соавторами (2003). Предложено выделять следующие формы:

1. Иммунодефицит, связанный с дефицитом микроэлементов.
2. Иммунодефицит, ассоциированный с уровнем железа.
3. Иммунодефицит при гиповитаминозах
4. Иммунодефициты при недостаточности белка, дислипидопроteinемиях и нарушениях углеводного обмена [22].

По всей видимости, диагноз может быть сформулирован как вторичная иммунная недостаточность, алиментарно обусловленная (белково-энергетическая недостаточность, гиповитаминоз, дефицит микроэлементов и др.).

## БЕЛКОВО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И ИММУНИТЕТ

Нормы потребления белка [4, 158].:

Возраст		белок, г/сут
дети	до 6 мес.	13
	от 6 мес. до 1 года	14
	1 – 3 года	16
	4 – 6 лет	24
	7 – 10 лет	28
мужчины	11 – 14 лет	45
	15 – 18	59
	19 – 24	58
	25 и старше	63
женщины	11 – 14	46
	15 – 18	44
	19 – 24	46
	25 и старше	50

Ослабление иммунных реакций на фоне белково-энергетической недостаточности является фактом, доказанным как эмпирически, так и результатами многочисленных исследований. Эта взаимосвязь настолько чёткая, что отдельные показатели, характеризующие состояние иммунной системы, используются для оценки нутритивного статуса (таблица 1)

Таблица 1

### Градация нутриционных показателей в зависимости от степени белково-энергетической недостаточности (Барановский А.Ю., 2001)

Показатель		Степень белково-энергетической недостаточности			
		норма	лёгкая	средней степени	тяжёлая
масса тела / рекомендуемая масса тела, %*		90 - 100	90 - 80	80 - 70	<70
индекс массы тела, кг/м <sup>2**</sup>		26 - 19	18,9 – 17,5	17,4 – 15,5	<15,5
Кожно-жировая складка над трицепсом, мм	Мужчины	10,5 – 9,5	9,5 – 8,4	8,4 – 7,4	<7,4
	Женщины	14,5 – 13,0	13,0 – 11,6	11,6 – 10,1	<10,1
Окружность плеча, см	Мужчины	25,7 – 23,0	23,0 – 20,4	20,4 – 18,0	<18,0
	Женщины	23,4-21,0	21,0 – 18,8	18,8 – 16,4	<16,4
Альбумин, г/л		35 - 45	35 - 30	30 - 25	<25
Трансферрин, мг/л		>2	2 – 1,8	1,8 – 1,6	<1,6
Абсолютное число лимфоцитов, ×10 <sup>9</sup> /л		>1,8	1,8 – 1,5	1,5 – 0,9	<0,9
Тест с антигеном, мм***		>15	15 - 10	10 - 5	<5

\* рекомендуемая масса тела (РМТ) рассчитывается по формулам, предложенным Европейской ассоциацией нутрициологов:

РМТ для мужчин =  $P - 100 - (P - 152) \times 0.2$ ;

$PTM_{\text{для женщин}} = P - 100 - (P - 152) \times 0.4;$

где P – рост, см;

\*\* индекс массы тела (ИМТ) = масса тела, кг / (рост, м)<sup>2</sup>;

\*\*\* Под тестом с антигеном подразумевается кожный тест с одним или несколькими инфекционными антигенами. Исследуется гиперчувствительность замедленного типа. Вид антигенов методическими рекомендациями чётко не определён [24].

Результат кожного теста учитывается также и при определении прогностического нутриционного индекса (ПНИ), используемого для определения возможного риска хирургических вмешательств.

$PNI = 158 - 16.6 \times A - 0.78 \times KЖСТ - 0.2 \times Tr - 5.8 \times KP,$

Где А – альбумин, КЖСТ – кожно-жировая складка над трицепсом, Tr – трансферрин, KP – кожная реактивность.

Считается, что при ПНИ менее 40 риск оперативного вмешательства является низким, при 40 – 50 – умеренным и при более 50 – высоким.

Следует отметить, что с позиций аллергологии выбор антигена для проведения кожного тестирования не может быть случайным. Поэтому для оценки состояния клеточного иммунитета оптимальным является либо использование комбинации бактериальных антигенов либо соединения небактериальной природы типа ДНХБ.

Одним из основных показателей, характеризующих белковый обмен, является тощая масса тела – ТМТ (LBM = lean body mass).

$TMT = MT - ЖТ,$  где MT – общая масса тела, ЖТ – жировая ткань

ТМТ состоит из скелетной мускулатуры – 30%; массы висцеральных органов – 20%; костной ткани – 7%.

По мере развития кахексии нарушается усвоение белка в желудочно-кишечном тракте и начинается использование тканевых белков. Расход белков происходит в 80% за счет мышц, в 18% за счет гемоглобина и в 2% за счет сывороточного альбумина.

Содержания жира в организме можно определить окружностным методом:

$\%ЖТ \text{ (мужчины)} = (0.74 \times ОЖ) - (1.249 \times ОШ) + 0.528;$

$\%ЖТ \text{ (женщины)} = (1.051 \times ОБиц) - (1.522 \times ОП) - (0.879 \times ОШ) + (0.326 \times ОЖ) + (0.597 \times ОБедр) + 0.707,$

где ОЖ – окружность живота, измеренная на уровне пупка (см); ОШ – окружность шеи на уровне перстневидного хряща (см); ОБиц – окружность бицепса напряженной руки (см); ОП – окружность предплечья на уровне средней трети (см); ОБедр – окружность бедра на уровне ягодичной складки (см).

Также для этой цели может быть использован калиперметрический метод и метод, основанный на определении экскреции креатинина.

Отмечено, что нарушения функции иммунной системы наблюдаются уже при снижении ТМТ на 10% (таблица 2)

Таблица 2

**Осложнения, связанные со снижением тощей массы тела**

Robert H. et al. 2002

Тощая масса тела, % потери от исходной	Осложнения (связанные со снижением ТМТ)	Ассоциированная летальность, %
10	Нарушения иммунитета, повышение частоты инфекционных заболеваний	10
20	Ухудшение репарации ран, слабость, повышение частоты инфекционных заболеваний	30
30	Усиление общей слабости, трофические язвы, пневмонии, значительные нарушения репарации ран	50
40	Летальный исход, обычно от пневмонии	100

Влияние нутритивного статуса на состояние иммунной реактивности было показано уже в 40-е годы в работах В.И.Иоффе, предложившего термин общей иммунологической реактивности, под которой подразумевалась потенциальная способность организма отвечать иммунной реакцией на всякое адекватное антигенное раздражение. Для оценки общей иммунологической реактивности использовалась кожная проба с введением антисыворотки к человеческим тканям. Исследуемым вводили внутрикожно в ладонную поверхность предплечья 0,001 мл кроличьей сыворотки с высоким содержанием антител к антигенам человеческих тканей. Контролем служила сыворотка здорового и неиммунизированного кролика. Результаты

учитывали через 18 – 20 часов. В случае нормальной реактивности наблюдалось развитие местной воспалительной реакции.

В период блокады Ленинграда эта методика была опробована и подтверждена. Было установлено, что процент положительных кожных проб был значительно выше среди молодых здоровых краснофлотцев по сравнению с сотрудниками института, где трудился учёный, а среди последних – выше, чем у лиц, находившихся на лечении по поводу алиментарной дистрофии [13].

Белково-энергетическая недостаточность сопровождается снижением количества лимфоцитов в периферической крови. Наблюдается преимущественное уменьшение числа CD3+ Т-лимфоцитов при относительно стабильном содержании В-лимфоцитов и увеличении числа нулевых клеток. Установлено, что среди Т-лимфоцитов белковому голоданию более подвержены CD4+ лимфоциты.

Отмечается снижение пролиферативной активности лимфоцитов на Т-клеточные митогены, синтеза ряда цитокинов (IL1, IL2, IFN $\gamma$ , MIF). На снижении клеточно-опосредованных реакций основано использование реакций ГЗТ в диагностике нутритивной недостаточности [33, 53, 69, 123, 178].

В меньшей мере, но тем не менее наблюдаются изменения и со стороны гуморального иммунитета – снижается антителообразование, угнетается пролиферативная активность лимфоцитов [69].

Показано, что у пациентов с общим переменным иммунодефицитом уровень IgA в сыворотке и количество циркулирующих в крови CD4+ лимфоцитов прямо коррелирует с основными антропометрическими показателями, характеризующими нутритивный статус (ИМТ, КЖСТ, ОМП)[135].

Белково-энергетическая недостаточность является одной из основных причин изменений иммунитета у лиц пожилого возраста. Отмечаются нарушения как со стороны резистентности, так и собственно иммунитета. На фоне снижения общего уровня Т-лимфоцитов в периферической крови отмечается уменьшение числа Th0 лимфоцитов. При этом происходит увеличение Th2 субпопуляции лимфоцитов [70].

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 [19], что позволяет сделать вывод о существовании оптимальных параметров белкового обмена, способствующих наиболее эффективному функционированию иммунных механизмов. В частности, в эксперименте установлено, что максимальная активность комплемента и фагоцитарная активность наблюдается при содержании белка в рационе из расчёта 13 - 23% по калорийности. Больше или меньше содержание белка в рационе приводит к снижению данных показателей.

## АМИНОКИСЛОТЫ, ОКАЗЫВАЮЩИЕ НАИБОЛЬШЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ИММУНИТЕТ

### АРГИНИН

Одним из основных иммуностимулирующих нутриентов является аргинин. Он не является незаменимой аминокислотой, но в определённых условиях, таких как травма, сепсис или стресс потребность в аргинине значительно возрастает и поэтому есть основания считать эту аминокислоту условно эссенциальной.

Установлено, что значимый иммуностимулирующий эффект имеет место только при достаточно высоких (>12 г/л = >4% энергии) концентрациях аргинина [67], в то время как более низкие концентрации аргинина в питательной смеси не оказывают подобного эффекта [129].

Аргинин повышает фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов [184].

Показано, что добавление этой аминокислоты в диету существенно улучшает функциональную активность макрофагов у пациентов после травмы [43].

Предполагается, иммуностимулирующий эффект аргинина опосредован через увеличение продукции NO. В 1987 году Hibbs J.V. с соавторами обнаружили, что активированные макрофаги генерируют NO. Было показано, что цитотоксический эффект этих клеток опосредован оксидом азота, который в этом случае выполняет функцию «карающего меча» иммунной системы. Активированные бактериальными эндотоксинами или Т-лимфоцитами макрофаги активируют синтез NO-синтазы, которая превращает аргинин в NO. Оксид азота проникает в бактерии, грибы, опухолевые клетки и ингибирует одновременно три жизненно важных группы ферментов: митохондриальной дыхательной цепи, цикла Кребса и синтеза ДНК. В результате энергопродукция и деление клеток становятся невозможными и клетка погибает [11, 106].

Помимо этого NO способен активировать сигнальные пути апоптоза, что также приводит к уничтожению клеток [11].

Однако предполагается, что именно с влиянием NO связано и повышение летальности у пациентов с критическими, как правило, «нехирургическими» состояниями, получавшими питание смесями с высоким содержанием аргинина.

Аргинин оказывает положительный эффект на Т-лимфоциты [46; 81], увеличивает продукцию IL2 [71]. Увеличение его потребления крысами с сепсисом приводит к снижению продукции IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL6 [192].

Согласно экспериментальным данным, питание, обогащённое аргинином, снижает интенсивность роста трансплантированных опухолей и частоту метастазирования [140].

## ГЛУТАМИН

Глутамин является основным источником азота у человека, его содержание составляет около 20% всего пула аминокислот в плазме и 60% в скелетной мускулатуре [49].

В условиях катаболизма происходит использование глутамина внутриклеточного пула. При низком внутриклеточном содержании глутамина его концентрация поддерживается на необходимом уровне либо за счёт распада белков, либо за счёт синтеза *de novo*, поскольку аминокислота необходима для работы ряда жизненно важных органов, в том числе для нормального функционирования иммунной системы [169].

В условиях гиперметаболизма продукция глутамина обычно оказывается существенно ниже потребности в нём лимфоидной ткани, в связи с чем происходит нарушение пролиферации лимфоцитов [44].

В эксперименте выявлена положительная корреляция между содержанием глутамина в мышечной ткани и массой тимуса ( $r = 0.71$ ,  $P < 0.001$ ).

Установлено, что глутамин способен повышать бактерицидность и фагоцитарную активность нейтрофильных гранулоцитов. От уровня глутамина зависит фагоцитарная активность макрофагов [149], процессы экспрессии и презентации ими антигена [173].

Однако, по всей видимости, влияние концентрации глутамина на функцию макрофагов не носит абсолютный характер, так как показано, что у здоровых людей на фоне длительных физических нагрузок, сопровождавшихся снижением уровня этой аминокислоты, не происходит изменений функциональной активности макрофагов [183].

Полное парентеральное питание, обогащённое глутамином, быстро приводит к увеличению содержания CD4+, CD16+ и CD56+ лимфоцитов в периферической крови хирургических больных с сепсисом, не влияя на количество CD8+ субпопуляции [164]. На этом фоне наблюдается повышение содержания лимфоидных клеток в лимфоидной ткани, ассоциированной с желудочно-кишечным трактом (GALT) и уровня IgA в смывах со слизистых бронхов и кишечника, достоверное увеличение продукции IL4 и IL10 [120, 121].

Отмечается дозозависимая стимуляция глутамином пролиферативной активности лимфоцитов [117].

Экспериментально показано, что увеличение в рационе глутамина приводит к увеличению синтеза IL2. [96].

Назначение в период между оперативными вмешательствами дипептидов, содержащих глутамин, приводит к восстановлению стимулированной липополисахаридом продукции TNF $\alpha$ , снижение которой наблюдалось сразу после операции [87].

Показано, что обогащённое глутамином энтеральное питание снижает частоту развития инфекционных осложнений и сепсиса у недоношенных детей, у пациентов после тяжёлой механической и термической травм [38, 93, 108], а у больных в критических состояниях снижает летальность [99].

После ряда исследований, доказывающих иммуномодуляторную роль глутамина у пациентов с механическими и термическими травмами, влияние этой аминокислоты на иммунную систему было изучено у профессиональных спортсменов, у которых в ходе интенсивных тренировок также отмечается снижение концентрации глутамина в плазме, пропорциональное интенсивности нагрузок. Установлено, что по мере уменьшения содержания глутамина наблюдается снижение сопротивляемости инфекциям [159], а дополнительное введение глутамина в рацион питания влечёт за собой усиление ответа лимфоцитов на ConA и липополисахарид, увеличение синтеза IL1, TNF $\alpha$  и IFN $\gamma$ , что сопровождается снижением частоты инфекционных заболеваний.

## ЦИСТЕИН

Цистеин может образовываться из незаменимой аминокислоты метионина и заменимого серина. При недостатке метионина в пище цистеин становится незаменимой аминокислотой. В то же время, если цистеин содержится в рационе в достаточном количестве, то способствует удовлетворению потребности организма в метионине. Суточная потребность в метионине и цистеине составляет для детей 10-12 лет 22 мг/кг массы тела, для взрослых – 10 мг/кг массы тела [158].

Цистеин является составляющей частью глутатиона, трипептида, принимающего участие в окислительно-восстановительных реакциях и процессах, связанных с клеточным циклом. Установлено, что снижение содержания глутатиона приводит к снижению продукции Th1-ассоциированных цитокинов [151].

## ТАУРИН

Таурин является самой распространённой аминокислотой во внутриклеточном пространстве [49].

При травмах и инфекционных процессах наблюдается снижение внеклеточной и внутриклеточной концентрации таурина [45, 150].

Показано участие таурина в процессах стабилизации клеточных мембран и трансмембранном транспорте кальция. Благодаря способности влиять на супрессию продукции TNF таурин может обладать противовоспалительным эффектом [45].

При применении таурина в качестве адъюванта отмечено существенное увеличение титра антител после введения вакцин против краснухи, гриппа и гепатита В [110, 111].

## ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН И ИММУНИТЕТ

Количество липидов в лимфоцитах сравнительно небольшое, оно составляет менее 9% сухой массы клеток. Для них характерно низкое содержание холестерина (около 14%) и высокое – фосфолипидов (около 60%) [25]. На долю триглицеридов приходится около 20% [26].

Содержание жирных кислот в иммунокомпетентных клетках различается, однако при этом отмечено, что жирнокислотный состав лимфоцитов характеризуется высокой степенью стабильности. В фосфолипидах мононуклеарных клеток крови человека (смесь Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и моноцитов в соотношении 70:20:10) содержится 6 – 10 % линолевой и 15 – 20% арахидоновой кислот

Содержание  $\omega$ 3-ПНЖК существенно меньше:  $\alpha$ -линоленовая кислота определяется редко, а содержание эйкозапентаеновой и докозаекаеновой кислот составляет 0,1 – 0,8 % и 2 – 4% соответственно [94, 191].

Оказалось, что на фоне гиперлипидемии наблюдается угнетение иммунитета, а при нормализации липидного обмена происходит его восстановление [21], что позволило сформулировать понятие метаболической иммунодепрессии [5].

Было установлено, что ЛПНП и ЛПОНП даже в физиологических концентрациях способны ингибировать ряд функций лимфоцитов [3, 34], а повышение холестерина, и НЭЖК оказывает угнетающее действие на иммунитет [6].

Изучение влияния липидов на иммунный статус и гематологические показатели у крыс показало, что повышенное поступление триглицеридов сопровождается снижением числа лимфоцитов периферической крови [20], а повышение уровня холестерина в сыворотке крови гематологических больных приводит к увеличению числа сегментоядерных нейтрофилов и моноцитов в периферической крови [2]. Установлена способность липопротеинов ингибировать фагоцитарную активность макрофагов. На фоне использования жировых эмульсий при полном парентеральном питании отмечено угнетение функций моноцитов и лимфоцитов, снижение хемотаксиса нейтрофильных гранулоцитов, хотя в ряде исследований это не подтвердилось [146, 147].

Исследование пролиферативной активности иммунокомпетентных клеток в условиях гиперлипидемии показало, что практически все классы липопротеинов тормозят индуцированную митогенами реакцию бласттрансформации лимфоцитов *in vitro*. Согласно имеющимся данным, снижение активности лимфоцитов в реакции бласттрансформации связано с повышением содержания холестерина в мембранах лимфоцитов.

Влияние на клеточный иммунитет неоднозначно. По одним данным, никаких изменений в состоянии Т-лимфоцитов не наблюдается [187]. По данным других исследователей, применение полного парентерального питания, основанного на липидах, приводило к увеличению общего количества циркулирующих Т-лимфоцитов и, особенно, CD4+ клеток, что сопровождалось ростом продукции ИЛ2. Наблюдалось усиление антителозависимой клеточной цитотоксичности [132].

Исследования гуморального иммунитета показали, что у мышей на фоне гиперлипидемии, вызванной увеличением в рационе содержания холестерина, имеет место снижение титра антител после иммунизации эритроцитами барана [119].

Не вызывает сомнений, что функциональная состоятельность иммунокомпетентных клеток возможна только при условии адекватного липидного обмена. Отмечено, что уровень холестерина отражает прогрессирование ВИЧ инфекции. При этом гипохолестеринемия соответствует терминальным стадиям болезни [84]. У лиц с низким содержанием холестерина отмечается достоверно более низкое содержание в периферической крови CD3+ и CD8+ лимфоцитов, наблюдается тенденция к снижению CD4+ лимфоцитов и уменьшению продукции ИЛ2 при стимуляции ФГА [134].

У детей, получавших в течение 6 месяцев гипохолестериновую диету, также отмечено достоверное снижение уровней CD3+, CD4+ и CD8+ лимфоцитов, наблюдавшееся на фоне исходно нормального количества лимфоцитов [131]. В то же время гиперхолестеринемия легкой и умеренной степеней ассоциируется с повышением активности иммунной системы, выражающимся в увеличении числа Т-лимфоцитов и уровня некоторых иммуноглобулинов. Эмпирически установлено, что «**холестериновый**» **оптимум для иммунной системы находится в пределах 5,5 – 6,5 ммоль/л** [7]. Ретроспективный анализ заболеваемости ОРВИ с учётом особенностей липидного обмена обследуемых показал, что у лиц, которые не болели ОРВИ, уровень холестерина и ЛПНП был достоверно выше, чем у людей, перенёсших заболевание. Содержание триглицеридов и ЛПВП в этих группах не отличалось. Получены данные о том, что на фоне повышенного содержания холестерина течение ОРВИ более благоприятное [36].

У больных ХОБЛ на фоне недостаточности питания, характеризовавшемся снижением уровня свободных жирных кислот и аминокислот, выявлены нарушения преимущественно клеточного иммунитета при отсутствии существенных изменений в гуморальном ответе [168].

Следует отметить, что накопленные факты носят в большинстве своём эмпирический характер, имеют достаточно противоречивый характер и не дают чёткого представления относительно механизмов иммуноотропного действия липидов.

## ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ

## Нормы потребления ПНЖК:

Считается, что потребление линолевой (n-6) кислоты в количестве, обеспечивающем 1 – 2 % общей энергетической ценности потребляемой пищи не сопровождается появлением признаков недостаточности, как биохимической, так и клинической [107]. Согласно рекомендациям педиатрической академии США (American Academy of Pediatrics) 1985, потребление линолевой кислоты детьми должно составлять не менее 2,7% [39].

Для взрослого человека считается достаточным употребление 3 – 6 г/сутки линолевой кислоты. Учитывая её высокое содержание в большинстве растительных масел, это не представляется сложным (она составляет 50 – 80% от жирных кислот, содержащихся в кукурузе, подсолнечном и соевом масле). Более того, не рекомендуется употреблять n-6 ПНЖК в количествах, превышающих уровень 7% от общей калорийности диеты, поскольку нет достаточного количества информации относительно последствий такого питания [141].

В Великобритании среднее потребление взрослым человеком линолевой кислоты составляет около 14 г/сут [92].

Нормы потребления линоленовой кислоты являются ещё более неопределёнными. Считается, что её потребление должно составлять 10 – 25% от количества линолевой кислоты [139].

Среднее потребление α-линоленовой кислоты взрослым человеком в Великобритании составляет приблизительно 2 г/сут.

α-линоленовая кислота (18:3 n-3) также содержится в растительных маслах. В соевом масле она составляет от 5 до 15% всех жирных кислот, а в масле льняного семени может составлять до 60% [92].

Содержание γ-линоленовой кислоты (18:3 n-6) в обычном рационе также очень низкое и составляет <20 мг/сут.

Нормы потребления полиненасыщенных жирных кислот с длинной цепью точно не известны, но считается, что в среднем взрослый человек в Великобритании потребляет около 250 мг эйкозапентаеновой и докозаексаеновой кислот в сутки.

Эти кислоты находятся в относительно большом количестве в тканях так называемых «жирных» морских рыб (лосось, сёмга, сельдь, скумбрия, тунец, сардина, палтус), а также в печени трески (таблица 3). Эйкозапентаеновая и докозаексаеновая кислоты составляют 20 – 30% всех жирных кислот, содержащихся в рыбьем жире. В случае недостаточного потребления рыбы α-линоленовая кислота оказывается главной диетической n-3 жирной кислотой.

Таблица 3

## Содержание n-3 жирных кислот в 85 г. блюд (одна порция) из различных видов рыбы и морепродуктов

Вид рыбы	Содержание n-3 жирных кислот, г
Треска атлантическая	0,1
Камбала	0,4
Сайда атлантическая	0,5
Лосось	0,7 – 1,8
Тунец	0,2 – 0,7
Крабы	0,4 – 0,5
Креветки	0,3

## Основные пути метаболизма ПНЖК

Линоевая кислота может метаболизироваться двумя путями:

1. через γ-линоленовую (18:3 n-6) в арахидоновую кислоту;
2. через α-линоленовую (18:3 n-3) в эйкозапентаеновую (20:5 n-3) и докозаексаеновую (22:6 n-3) кислоты.

Механизм действия, обосновывающий терапевтическое применение n-3 ПНЖК, главным образом, связан с их влиянием на состояние системы эйкозаноидов. N-3 ПНЖК способны замещать n-6 ПНЖК в фосфолипидах мембран и, следовательно, являются конкурентными антагонистами арахидоновой кислоты - основного субстрата синтеза простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов в организме [185].

Основные пути метаболизма и биосинтеза полиненасыщенных жирных кислот представлены на рисунке 1.

Арахидоновая кислота, образующаяся в результате метаболизма n-6 жирных кислот, является субстратом для синтеза простагландинов и лейкотриенов 2 и 4 серии, наиболее известными из которых являются PGE<sub>2</sub> и LTB<sub>4</sub>.

Конкуренция между n-3 ПНЖК и арахидоновой кислотой реализуется модификацией спектра простагландинов и лейкотриенов:

- снижается продукция метаболитов простагландина E2 (PGE2), характеризующегося рядом провоспалительных эффектов, включающих в себя повышение проницаемости сосудов, лихорадку, развитие отёка тканей;
- снижается уровень тромбоксана A2, мощного вазоконстриктора и активатора агрегации тромбоцитов;
- уменьшается образование LTB<sub>4</sub>, индуктора воспаления, в результате действия которого происходит увеличение сосудистой проницаемости и увеличение местного отёка, возрастает хемотаксис лейкоцитов, увеличивается активность CD16<sup>+</sup> лимфоцитов, продукция TNF<sub>α</sub>, IL1, IL6, IL2, IFN<sub>γ</sub>;
- повышается концентрация в плазме тромбоксана A3, слабого вазоконстриктора и индуктора агрегации тромбоцитов;
- повышается уровень содержания простациклина I3, являющегося активным вазодилататором и подавляющего агрегацию тромбоцитов;
- повышается концентрация LTB<sub>5</sub>, слабого противовоспалительного агента и фактора хемотаксиса [125, 185].

Таким образом, увеличение в рационе n-3 ПНЖК приводит к снижению синтеза эйкозаноидов из арахидоновой кислоты. Вместо этого увеличивается синтез простагландинов 3 серии и лейкотриенов 5 серии из эйкозапентаеновой кислоты [172], активность которых значительно слабее. В частности, хемотаксическая активность LTB<sub>5</sub> почти в 30 раз ниже, чем LTB<sub>4</sub> [100].

В определенной степени противовоспалительная активность n-3 ПНЖК связывается и со снижением образования IL1 и TNF<sub>α</sub> мононуклеарами [85].

Обнаружена также способность n-3 ПНЖК блокировать синтез фактора активации тромбоцитов, являющегося универсальным промотором как аллергического, так и бактериального воспаления и опосредующего свое противовоспалительное действие путем индукции лейкотриенов [162].

В связи с этим рыбий жир, а, точнее, **n-3 жирные кислоты**, содержащиеся в нём, **рассматриваются как противовоспалительный компонент диеты.**

#### **Клинические признаки дефицита ПНЖК**

Клинически дефицит ПНЖК проявляется ксерозом на фоне гиперемированной кожи. Отмечают появление сухих десквамозно гиперемированных бляшек, аллопецию с гипопигментацией оставшихся волос. [143; 166; 180].

#### **Иммуномодулирующее действие ПНЖК**

Исторически изучение иммуномодулирующих свойств липидов было начато с использования для этих целей растительных масел. Однако было показано, что за счёт содержания в них высокого содержания длинноцепочечных триглицеридов применение этих масел приводит к повышению n-6 ПНЖК, а добавление в рацион **линоевой кислоты (18:2 n-6)** оказывает преимущественно **провоспалительный эффект**, опосредованный повышением синтеза арахидоновой кислоты и продукции провоспалительных цитокинов (IL1, IL6, TNF<sub>α</sub>).

Установлено, что ПНЖК могут оказывать влияние на разные этапы иммунного ответа и при этом направленность их влияния бывает различной. Например, рыбий жир и входящие в него n-3 и n-6 ПНЖК способны угнетать хемотаксис и миграционную способность нейтрофилов и моноцитов, цитотоксичность макрофагов, активность натуральных киллеров [88]. Однако имеются данные, согласно которым избыток ПНЖК сопровождается усилением хемилуминисценции макрофагов, а скорость ответа при этом увеличивается в 4 раза [5].

Основные незэстерифицированные жирные кислоты (пальмитиновая, стеариновая, линолевая, олеиновая, арахидоновая) могут ингибировать басттрансформацию лимфоцитов [186]. Показано влияние ПНЖК на скорость пролиферации иммунокомпетентных клеток и апоптоз [155].

Влияние n-3 и n-6 ПНЖК на иммунореактивность неоднозначно. Принципиальное значение имеет соотношение жирных кислот этих семейств, поскольку даже при низком содержании жира в рационе оно может оказывать влияние на иммунную систему [35].

Замена жировой части рациона подсолнечным маслом (n-6 ПНЖК) оказывает стимулирующее действие на макрофагально-плазмоцитарную реакцию в лимфоидных органах и обуславливает повышение показателей гуморального иммунитета [30], хотя есть данные о наличии чёткой обратной корреляции между числом АОК и содержанием жирных кислот данного семейства.

В то же время отмечается угнетение Т-клеточного звена иммунитета, что выражается в уменьшении Т-зависимых зон в лимфоидных органах и снижении количества Т-лимфоцитов в периферической крови [30]. Установлено, что угнетение Т-клеточного иммунитета наблюдается при употреблении больших доз n-6 ПНЖК [102].

Присутствие в рационе подсолнечного (n-6) и ихтиенового (n-3) масла в равном соотношении несколько снижает реакцию лимфоидных органов на иммунизацию при сохранении количественной и функциональной характеристик клеточного иммунитета.



Полная замена жирового компонента ихтиеновым (n-3) маслом сопровождается в ряде случаев развитием очагово-некротических изменений в лимфоидных органах [30].

Показано, что добавление в рацион рыбьего жира приводит к снижению продукции макрофагами TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$  и IL6 [59, 60]. У больных с ХОБЛ при увеличении поступления n-3 ПНЖК наблюдается активация фагоцитоза [23].

Установлено, что высокий уровень потребления рыбьего жира сопровождается снижением активности NK-клеток, цитотоксических Т-лимфоцитов, пролиферации лимфоцитов и ГЗТ [61].

Примечательно, что рыбий жир снижает продукцию IL2 и IFN $\gamma$ , не влияя при этом на уровень IL4, что указывает на преимущественное угнетение Th1 ответа. [40, 182].

Добавление в рацион людям эйкозапентаеновой и докозаексаеновой кислот в дозе, превышающей 2г/сут, также приводит к снижению хемотаксиса и бактерицидности нейтрофилов и моноцитов, угнетению продукции TNF, IL1, IL2, IL6 и IFN $\gamma$ , уменьшению пролиферативной активности лимфоцитов. При этом употребление этих жирных кислот в меньших дозах не оказывает существенного влияния ни на воспаление, ни на иммунную активность.

Имеющиеся клинические данные свидетельствуют о достаточно высокой эффективности рыбьего жира при различных иммунопатологических состояниях.

При хронических воспалительных заболеваниях, характеризующихся дисрегуляцией продукции провоспалительных цитокинов и эйкозаноидов-производных арахидоновой кислоты (например, ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника, псориаз и др.), назначение n-3 ПНЖК сопровождается достоверным клиническим улучшением, выражающимся в снижении воспалительной активности и, следовательно, снижением дозы используемых противовоспалительных препаратов [62, 95].

Поскольку при аллергических заболеваниях эйкозаноиды, синтезированные из арахидоновой кислоты, также играют одну из ведущих ролей, присутствие в диете n-3 ПНЖК имеет не менее важное значение.

Выявлено, что в грудном молоке у матерей детей-аллергиков содержание линоленовой кислоты меньше, чем у матерей, чьи дети здоровы, что позволяет предположить связь низкого уровня в молоке жирных кислот n-3 ряда с манифестацией атопии у ребёнка [83, 115]. При этом у детей, страдающих аллергией, наблюдается меньшее содержание линоленовой кислоты в фосфолипидах [115].

В эксперименте на мышах, в рацион которых была добавлена в больших дозах  $\gamma$ -линоленовая кислота, отмечено снижение продукции лейкотриена B4 клетками перитонеального экссудата, что существенно снижало риск аллергических реакций [114].

Положительный клинический эффект n-3 полиненасыщенных жирных кислот, содержащихся в рыбьем жире, отмечен у детей с бронхиальной астмой [137], у больных с экземой [95].

Вместе с тем положительный эффект добавления n-3 ПНЖК в рацион больным аллергией в определённой мере ограничен. Возможно, это связано с тем, что действие эйкозаноидов является далеко не единственным механизмом развития аллергического воспаления.

В исследовании Broughton K.S. (1997) было исследовано влияние различных доз рыбьего жира на состояние взрослых пациентов с атопической бронхиальной астмой. Показано, что при приеме больших доз препарата функция внешнего дыхания улучшилась в 40% пациентов. Однако у некоторых пациентов не было отмечено никаких изменений, а у отдельных пациентов даже имело место ухудшение состояния [57].

**↑  $\omega$ 3 ПНЖК  $\Rightarrow$  противовоспалительный эффект с преимущественным угнетением Th1 ответа.**

## ВИТАМИНЫ И ИММУНИТЕТ

Известно, что дефицит водорастворимых витаминов приводит к ослаблению клеточного иммунитета, в то время как увеличение их потребления лишь незначительно стимулирует его. Напротив, жирорастворимые витамины, такие как витамины А и Е, обладают выраженным действием на иммунитет [133].

### Витамин С (аскорбиновая кислота)

Нормы потребления [4, 158].

Возраст		Аскорбиновая кислота, мг/сут
дети	до 6 мес	30
	от 6 мес. до 1 года	35
	1 – 3 года	40
	4 – 6 лет	45
	7 – 10 лет	45
мужчины	11 – 14 лет	50
	старше 15 лет	60
женщины	11 – 14	50
	старше 15	60

**Основные источники**

Цитрусовые, ягоды (шиповник – самый богатый источник витамина С), зелёные овощи, помидоры, цветная капуста, картофель.

**Основные клинические признаки недостаточности**

Время, необходимое для развития клинических признаков недостаточности при исключении витамина С из рациона питания, колеблется от 1 до 3 месяцев.

Считается, что при этом пул витамина в организме истощается со скоростью около 4% в сутки.

Начальная форма недостаточности витамина проявляется снижением умственной и физической работоспособности, снижением устойчивости к холоду, повышением частоты простудных заболеваний. Могут быть жалобы на сердцебиение, слабость и боли в ногах. Появляются сонливость, снижение аппетита, подавленность, раздражительность, общая слабость.

Объективно отмечается бледность кожных покровов с умеренным цианозом щёк, губ и слизистой рта. Наблюдается сухость и своеобразная шероховатость кожи, обусловленная выбуханием волосяных сосочков, появляются участки отрубевидного шелушения. Выявляются поражения десен (рыхлость, отёчность сосочков и десневых краёв, кровоточивость).

При дальнейшем развитии заболевание переходит в начальную стадию цинги с появлением петехиальных кровоизлияний вокруг волосяных фолликулов на разгибательных поверхностях голеней, предплечий, ягодицах и бёдрах. Появляются артралгии. Усиливается кровоточивость дёсен.

**Витамин С и иммунная система**

В эксперименте показано, что влияние витамина С на фагоцитоз зависит от концентрации витамина и имеет верхний и нижний пороги действующих концентраций [195].

Употребление высоких доз витамина способствует активации нейтрофильных гранулоцитов [177], однако исследования *in vitro* показали, что он практически не оказывает влияния на число способных к фагоцитозу клеток [48].

Увеличение потребления витамина С способствует активации НК-клеток [86].

Не исключено, что витамин С может оказывать стимулирующее влияние на гуморальный иммунитет. В частности, в эксперименте показано, что увеличение потребления витамина сопровождается пропорциональным увеличением синтеза IgG [194].

Также экспериментально установлено, что витамин С способен ингибировать апоптоз Т-лимфоцитов [64]. При этом он не оказывает какого-либо влияния на пролиферативную активность лимфоцитов, вызванную стимуляцией различными митогенами [82], не влияет на синтез TNF $\alpha$ , а спонтанная продукция IL10 дозозависимо снижается при инкубации с ним [48].

**Витамин С  $\Rightarrow$  активация нейтрофильных гранулоцитов, активация НК-клеток; стимулирующее влияние на гуморальный ответ.**

**Витамин А**

**Норма потребления** [4, 158].

Возраст		Витамин А, ЭР*/сут
	до 1 года	375
	1 – 3 года	400
	4 – 6 лет	500
	7 – 10 лет	700
мужчины старше 11 лет		1000
Женщины старше 11 лет		800

\* ЭР – эквивалент ретинола= 1 мкг ретинола или 6 мкг  $\beta$ -каротина

**Основные источники [7]:**

Витамин А содержится в пищевых продуктах только животного происхождения.

продукт	Содержание витамина А, мг/100г. съедобной части продукта
говяжья печень	3,8
баранья печень	3,6
свиная печень	3,5
печень трески	3,3
несоленое сливочное масло	0,5
куриное яйцо	0,35
сливки 35% жирности	0,25
сметана 30% жирности	0,23
голландский сыр	0,2

Провитамин А (каротин) содержится и в растительной пище.

продукт	Содержание каротина, мг/100г съедобной части продукта
морковь	9
садовая рябина	9
шпинат	4,5
красный перец	2
зелёный лук	2
щавель	2
укроп	1

**Основные клинические признаки недостаточности витамина А**

Наиболее ранним клиническим проявлением является гемералопия («куриная слепота»).

Характерно усиление процесса ороговения. Кожа сухая, иногда с желтоватым или сероватым оттенком. На разгибательных поверхностях коленных и локтевых суставов наблюдается папулезная сыпь и мелкое шелушение, напоминающее припудривание.

Происходит уменьшение поверхности слизистых оболочек в местах перехода в кожу (губы, нос) – слизистая становится более тусклой, появляются мелкие пигментные пятнышки.

Иногда отмечается ксерофтальмия с появлением на слизистой роговицы бляшек Бито (небольшие серые бляшки с пенистой структурой).

Заживление ран медленное. Развитие грануляций недостаточное.

Наблюдается предрасположенность к развитию пиодермии, стоматитов, инфекционных заболеваний.

**Витамин А и иммунная система**

В 1928 году витамин А был назван "антиинфекционным витамином" и сделаны первые попытки применить его при инфекционных болезнях. Первые систематические исследования иммуно - нутриентных взаимосвязей проведены на животных в 1947 г., у человека они установлены в 1970-х гг.[97].

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования демонстрируют отчётливую взаимосвязь между подверженностью инфекционным заболеваниям и недостаточностью витамина. Показано повышение летальности от инфекционных болезней у детей с дефицитом витамина А [128, 167]. Такая же зависимость была показана и в экспериментах на животных. Полагают, что ретиноиды могут быть регуляторами транскрипции различных генов, в том числе и отвечающих за иммунный ответ организма .

Установлено, что недостаточность витамина А приводит к нарушению развития нейтрофильных гранулоцитов, что сопровождается снижением фагоцитоза и бактерицидности [179].

Аналогичные изменения функциональной активности отмечены и со стороны перитонеальных макрофагов [188].

Экспериментально показано, что при недостаточности ретинола наблюдается увеличение содержания в периферической крови гранулоцитов, одной из причин которого, вероятно, является снижение нейтрофильного апоптоза [122, 138, 193], происходит уменьшение числа макрофагов во вторичных лимфоидных органах у крыс [130, 165]. При этом наблюдается увеличение продукции макрофагами IL12, которое прекращается при добавлении ретинола *in vitro* [66, 136]. Однократное назначение 100000-200000 МЕ витамина А приводит к увеличению фагоцитарной активности даже у детей с нормальным нутритивным статусом [51] .

Увеличение потребления витамина сопровождается повышением уровня IL10 и снижением продукции TNF $\alpha$  как в плазме, так и в супернатанте моноцитов, что свидетельствует о преимущественно противовоспалительном действии ретинола [41].

У пациентов с низким уровнем  $\beta$ -каротина в сыворотке крови отмечается усиление воспалительной активности, выражавшейся в увеличении уровня СРБ, sIL-2R и содержания CD4+CD25+T лимфоцитов [113].

Показано, что ретинол принимает участие в процессах клеточной пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток [41, 142].

На фоне дефицита витамина А происходит снижение числа Т-лимфоцитов в периферической крови без нарушения соотношения CD4/CD8 [52]. Недостаточность ретинола приводит к нарушениям со стороны Th2 клеток [176] и угнетению Th1-ответа [40]. Показано, что под воздействием ретинола *in vitro* Th0-лимфоциты дифференцируются преимущественно в Th2 [175]. При обследовании пациентов пожилого возраста выявлена достоверная связь между уровнем  $\beta$ -каротина в сыворотке и содержанием в ней IL2, основными продуцентами которого также являются Th1 лимфоциты [73], а увеличение потребления витамина А подростками, у которых диагностирован субклинический дефицит ретинола, приводит к увеличению продукции IL2 [126].

Однако есть данные, согласно которым дефицит ретинола сопровождается увеличением синтеза IFN $\gamma$  при снижении IL4 и IL10, то есть увеличением продукции Th1 цитокинов при снижении синтеза Th2 цитокинов [65, 68].

Существенное влияние витамин А оказывает и на гуморальный ответ. Установлено, что у большинства пациентов ОБИВ выявляется более низкий, по сравнению со здоровыми людьми, уровень ретинола [41]. Высокие дозы витамина достоверно усиливают IgA ответ и продукцию IL10, снижая при этом синтез IgG и продукцию IFN $\gamma$  [78]. Назначение высоких доз витамина А приводит к стимуляции гуморального ответа на различные антигены даже при исходно нормальном нутритивном статусе [51]. Увеличение в рационе витамина А способствует усилению продукции секреторного IgA [40].

Стимулирующее влияние больших доз ретинола на гуморальный ответ, выражающееся в значимом увеличении продукции антител, отмечено при вакцинации от дифтерии [156] и кори [77].

## Витамин Е

### Нормы потребления [4, 158]:

Возраст		Витамин Е, ЭТ*/сут
дети	до 6 мес	3
	от 6 мес. до 1 года	4
	1 – 3 года	6
	4 – 6 лет	7
	7 – 10 лет	7
мужчины старше 11 лет		10
Женщины старше 11лет		8

\* 1 ЭТ (эквивалент  $\alpha$ -токоферола) = 1 мг  $\alpha$ -токоферола

### Основные источники витамина:

Зелень, жёлтые и красные овощи, мясо, яйца, фрукты, молоко.

### Основные клинические признаки недостаточности

Витамин Е широко распространён в пищевых продуктах, и поэтому состояние его недостаточности в организме явление редкое. Экспериментальное исключение  $\alpha$ -токоферола из диеты добровольцев не приводит к развитию клинических признаков недостаточности даже через несколько месяцев.

Вместе с тем, проявлениями недостаточности витамина Е считаются арефлексия, нарушение походки, снижение проприоцептивной и вибрационной чувствительности и парез зрительного нерва, что связано с развивающейся дегенерацией задних стволов спинного мозга.

### Витамин Е и иммунная система

В эксперименте показана способность витамина Е стимулировать фагоцитарную активность [145]. При этом исследованиями *in vitro* практически не выявлено влияния на число способных к фагоцитозу клеток. Продукция TNF $\alpha$  также не зависит от содержания витамина Е [48].

В то же время результаты как экспериментальных, так и клинических исследований свидетельствуют о способности токоферола увеличивать продукцию IL2 [37, 127, 148].

Показана необходимость витамина Е для пролиферации CD4<sup>+</sup> [124], но также есть данные о преимущественном влиянии витамина Е на относительное содержание CD8<sup>+</sup> лимфоцитов [101]. При этом назначение больших доз токоферола приводит к увеличению соотношения CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> лимфоцитов [127].

Не исключено, что от дозы токоферола может зависеть и тип иммунного ответа. Если назначение витамина Е в дозе 750 мг/сутки в течение 2 недель пациентам с колоректальным раком приводило к повышению продукции IFN $\gamma$  (Th1 – ответ) [127], то добавление токоферола в дозе 50 - 100 мг/сут в рацион пожилых пациентов с недостаточностью клеточного иммунитета сопровождалось снижением синтеза IFN $\gamma$  и увеличением продукции IL4 (Th2 – ответ) [148].

Также витамин Е оказывает сильное ингибирующее воздействие на пролиферативную активность лимфоцитов, вызванную стимуляцией различными митогенами [82].

**Витамин Е ⇒ увеличение фагоцитарной активности; стимуляция продукции ИЛ2; снижение пролиферативной активности лимфоцитов.**

## МИКРОЭЛЕМЕНТЫ

### Цинк

#### Нормы потребления [4, 158]

Возраст		Цинк, мг/сут
	до 1 года	5
	от 1 года до 10 лет	10
Мужчины		15
Женщины		12

При потреблении 5 мг/сут (при массе тела 70 кг) формируется недостаток цинка.

#### Основные источники цинка

#### Содержание цинка в некоторых продуктах питания [28].

продукт	содержание цинка, мг/100 г. продукта
устрицы	100-400
дрожжи пивные	8-30
пшеничные зародыши	13
внутренности животных	15-23
черника	10
семя тыквы	10
грибы	4-10
овсяные хлопья	4,5-7,6
лук	1,4-8,5
подсолнечник (семена)	5
чечевица	5
соя	4,9
сыр «Эдам»	4,9
пшеница	4,1
сухие сливки	4,1
зелёный горошек	3-5
какао	3-5
крабы	2-3
мясо	2-5
яичный желток	2,5-4
рожь	2,5
кукуруза	2,5
рис неочищенный	2
рыба	1

#### Клинические признаки недостаточности цинка

Наиболее частым клиническим признаком недостаточности цинка являются изменения кожи (гиперкератоз, паракератоз, акродерматит).

Недостаточность цинка лежит в основе энтеропатического акродерматита – аутомно-рецессивного заболевания, клиническая картина которого характеризуется появлением сгруппированных пузырьков на коже в области локтевых и коленных суставов, дистальных отделах конечностей и вокруг естественных отверстий у лиц, страдающих желудочно-кишечными заболеваниями. Содержимое пузырей обычно серозное или гнойное.

Наряду с указанными изменениями могут иметь место алопеция, изменения ногтей, блефарит, стоматит.

Другими проявлениями недостаточности цинка являются: замедление роста, атрофия гонад, нарушения сперматогенеза, психические нарушения.

Дефицит цинка характеризуется также замедлением роста и отсроченной половой зрелостью у подростков, гипогонадизмом у мужчин, снижении аппетита, замедлением заживления ран, изменением вкуса, и нарушением темновой адаптации. В умеренных случаях цинкового дефицита наблюдается олигоспермия [153].

### Цинк и иммунная система

Цинк является одним из основных микроэлементов, оказывающих существенное влияние на иммунитет. Установлено, что он присутствует в эпителиальных клетках тимуса, а ионы цинка в культуре клеток способны восстанавливать сниженный иммунологический статус, угнетение которого происходит на фоне его дефицита. Как правило, клинически это проявляется увеличением частоты инфекционных заболеваний [89, 90, 153, 160, 189].

Дефицит цинка у человека сопровождается уменьшением массы лимфоидной ткани (тимус, лимфоузлы, селезёнка, миндалины) [1]. Для лиц, проживающих на территориях, дефицитных по цинку, характерно снижение концентрации цинка в лимфоцитах, снижение общего количества лейкоцитов и лимфоцитов, относительного и абсолютного количества Т-лимфоцитов [17].

Имеются данные относительно влияния цинка на фагоцитоз и активность НК-клеток. Установлено, что дефицит цинка приводит к нарушению фагоцитарной функции, а увеличение его потребления сопровождается увеличением числа перитонеальных макрофагов и повышением их фагоцитарной активности [47; 181], увеличением относительного содержания НК-клеток [73, 86, 157].

Дефицит цинка ассоциирован преимущественно с количественной и функциональной недостаточностью Т-лимфоцитов [178]. Установлено, что цинк абсолютно необходим для нормального формирования субпопуляции Т-хелперов. У дефицитных по цинку мышей отмечается даже истончение коркового слоя тимуса за счёт снижения пролиферации Т-хелперов. У людей, проживающих на территориях, дефицитных по цинку, также наблюдается преимущественное снижение количества клеток с хелперным фенотипом при сохранении относительного содержания Т-супрессоров [17]. В результате, на фоне недостаточного потребления цинка наблюдается снижение соотношения CD4+/CD8+ [72]. Увеличение в рационе детей цинка приводит к росту содержания CD3+ и CD4+ лимфоцитов с повышением отношения CD4+/CD8+ [161].

В эксперименте на крысах с дефицитом цинка показано, что при восстановлении уровня цинка в организме отмечается положительная динамика в реакции ГЗТ, имеющая статистически достоверный характер [27].

Цинк стимулирует продукцию IL2 [71, 152].

Неоднозначно влияние цинка на гуморальный иммунитет. Имеются экспериментальные данные, свидетельствующие как о его негативном влиянии на антителообразование [103], так и об увеличении продукции IgM и IgG [47, 54]. Установлено, что малые концентрации цинка стимулируют пролиферацию В-лимфоцитов, а его уровень в сыворотке у здоровых людей коррелирует с уровнем CD19+ лимфоцитов [54].

Введение цинка мышам приводит к достоверному увеличению АОК в селезёнке мышей, иммунизированных эритроцитами барана и повышению функциональной активности (РБТЛ с ФГА) [15].

Показано, что уровень цинка в сыворотке у больных с атопической аллергией ниже, чем у здоровых лиц [54]. При этом есть данные о положительном эффекте на течение аллергии употребления средних доз цинка в период первых 6 месяцев жизни детей [74].

Резкое снижение содержания цинка отмечено у часто болеющих детей [16]. Дефицит цинка способствует распространению инфекции и обострению течения диабета, СПИД, почечной недостаточности, алкогольного цирроза печени и рака.

**Цинк ⇒ фагоцитоз, количество и функциональная состоятельность Т-лимфоцитов (главным образом, CD4+ клетки), продукция IL2, антителообразование.**

**Селен****Нормы потребления [4; 158]**

Возраст		Селен, мкг/сут
дети	до 6 мес	10
	от 6 мес. до 1 года	15
	1 – 3 года	20
	4 – 6 лет	20
	7 – 10 лет	30
мужчины	11 – 14	40
	15 – 18	50
	старше 19 лет	70
женщины	11 – 14	45
	15 – 18	50
	старше 19	55

По данным Скального А.В., к селен-дефицитным провинциям России относятся Северо-Западный регион (Карелия, Ленинградская область), Верхнее Поволжье (Ярославская, Костромская, Ивановская области), удмуртия и Забайкалье. В этих регионах суточная потребность в селене выше: до 100 мкг/сут.

**Основные источники селена****Содержание селена в продуктах питания [28]**

продукт	содержание селена, мкг/100г. продукта
кокос	0,81
фисташки	0,45
свиное сало	0,2-0,4
чеснок	0,2-0,4
морская рыба	0,02-0,2
пшеничные отруби	0,11
белые грибы	0,1
яйца	0,07-0,10
подсолнечник (семена)	0,07
чечевица	0,06
соя	0,06
пшенично-ржаной хлеб	0,06
печень	0,04-0,06
рис неочищенный	0,01-0,07
говяжье сердце	0,045
мясо курицы	0,014-0,022
мясо говядины	0,01-0,35

**Клинические признаки недостаточности селена**

Данные относительно клинических проявлений недостаточности селена немногочисленны. Считается, что она проявляется снижением противинфекционного иммунитета и, следовательно, увеличением частоты простудных (преимущественно вирусных) и воспалительных заболеваний, кардиомиопатией, снижением функции щитовидной железы, замедлением роста, поражениями кожи (дерматит, экзема), изменением волос (выпадение, слабый рост) и ногтей (дистрофия).

На фоне недостаточности селена отмечаются нарушения функций печени (снижение белковосинтезирующей и дезинтоксикационной функций), гиперхолестеринемия, глаукома и катаракта.

Низкий селеновый статус сопряжён с увеличением частоты и тяжести вирусных заболеваний, повышением вирулентности вирусов.

**Селен и иммунная система**

Дефицит селена сопровождается нарушением фагоцитоза, однако показано, что его высокие дозы вызывают достоверное снижение цитотоксичности перитонеальных макрофагов [29, 91].

От содержания в сыворотке селена зависит относительное количество NK-клеток [157]. О том, что селен способен стимулировать функцию этих клеток, свидетельствует его способность достоверно снижать смертность у мышей, заражённых вирусом Коксаки [109].

Выявлена корреляция между концентрацией в плазме селена и содержания CD4+ лимфоцитов ( $P < 0.01$ ) [58]. Увеличение потребления селена приводит к повышению их активности, увеличению на них числа рецепторов к IL2, улучшению миграционной способности лимфоцитов [29].

Наблюдается усиление реакции ГЗТ в эксперименте [118].

Установлено, что увеличение потребления селена стимулирует гуморальный иммунный ответ [170, 171].

**Селен ⇒ фагоцитоз, количество и функциональная состоятельность NK и CD4+ клеток, антителообразование.**

**Железо**

**Нормы потребления [4, 158]**

Возраст		железо, мг/сут
дети	до 6 мес	6
	от 6 мес. до 10 лет	10
мужчины	11 – 18	12
	старше 19 лет	10
женщины		15

**Основные источники**

**Содержание железа в продуктах питания [28]**

продукт	содержание железа, мг/100 г. продукта
Тимьян	22
Печень свиная	20
Бобы	10-20
Грибы	до 17
пивные дрожжи	17
Какао	12
Соевая мука	9-12
семя тыквы	11
почки говяжьи, свиные	10
говядина	9
Зелень	9
Соя	8,6
пшеничные зародыши	8,1
мясо индейки	8
фисташки	7,3
чечевица	6,9
подсолнечник (семена)	6,3
паштет печёночный	5,3
шпинат	4
пшеничная мука	4
ржаной хлеб	3
кукуруза	2,4
морская рыба	2,4
Свиное сало	2,3
морковь	2,1
Яйцо	2
мясо курицы, утки	2



**Клинические признаки недостаточности железа**

Гипохромная анемия.  
 Повышенная утомляемость и легкая возбудимость, головные боли.  
 Миоглобиндефицитная миокардиопатия.  
 Атрофический глоссит; гингивит; хейлит; сухость слизистой оболочки полости рта и языка.  
 Атрофический гастрит; желудочная диспепсия.  
 Снижение сопротивляемости инфекциям.

**Железо и иммунная система**

При дефиците железа происходит снижение бактерицидности и активности миелопероксидазы нейтрофильных гранулоцитов [152].

При обследовании пациентов пожилого возраста отмечена достоверная зависимость активности НК-клеток от уровня ферритина в сыворотке крови [73].

У детей с дефицитом железа наблюдается снижение циркулирующих Т-лимфоцитов и пролиферативного ответа лимфоцитов на митогены [50, 144, 174]. У них также наблюдается снижение концентрации IL2 и IL6 в сыворотке крови [163].

Вместе с тем есть данные о том, что введение больших доз препаратов железа пациентам с инфекционными заболеваниями усиливает тяжесть инфекции и повышает частоту летальных исходов .

**Immunonutrition**

Выявление способности ряда нутриентов оказывать значимое влияние на состояние иммунной системы легло в основу нового направления в нутриционной поддержке и иммуномодуляции, получившего название "immunonutrition" или "иммунного" питания.

Основными зарубежными коммерческими формулами иммунного питания являются Impact (Novartis Nutrition, Minneapolis) и Immun-Aid (Braun, Irvine, CA). Основные компоненты этих формул представлены в таблице 4. Отечественным аналогом их является отечественная смесь Нутриэн Иммун, разработанная фирмой Нутритек.

Таблица 4.

**Содержание основных компонентов в формулах иммунного питания Impact и Immun-Aid**

Компонент формулы	Содержание компонента в формуле, г/л	
	Impact	Immun-Aid
Аминокислоты	59	80
Аргинин	14,1	15
Глутамин	-	12
Жир	28	22
n-3 ПНЖК	2	1,1
Углеводы	132	120
нуклеиновые кислоты	1,3	1

В настоящее время остаётся до конца неясным, какие компоненты, из числа входящих в смеси, преимущественно оказывают иммуностимулирующий эффект. По всей видимости, он обусловлен комплексным действием совокупности компонентов формулы.

Впервые результаты использования иммунного питания были опубликованы в 1992 году Daly J.M. с соавторами, обнаружившими достоверное снижение частоты инфекционных осложнений и продолжительности стационарного лечения у хирургических пациентов, получавших специальную диету, обогащённую аргинином, РНК и омега-3 ПНЖК [80].

Дальнейшие исследования, проводимые в этом направлении, не всегда подтверждали наличие такого эффекта, но при этом констатировали существенно более лёгкое течение развивавшихся инфекций и более быстрое восстановление нарушенных показателей как нутритивного, так и иммунного статуса на фоне иммунного питания [56].

В настоящее время опубликовано большое количество исследований, посвящённых изучению клинических эффектов иммунного питания у хирургических больных.

По данным метаанализа в большинстве случаев результаты свидетельствуют о снижении частоты развития инфекционных осложнений у пациентов, принимавших иммунное питание. Также отмечается и уменьшение продолжительности их пребывания в стационаре. Как правило, эффективность иммунного питания существенно выше у хирургических пациентов, чем у больных в других критических состояниях.

При сравнении уровня летальности в группах больных, получавших такую нутриционную поддержку и находящихся на обычной диете, достоверных отличий, как правило, не выявляется. Более того, есть данные, свидетельствующие о повышении летальности на фоне иммунного питания [105].

Предполагается, что виновным в этом может быть аргинин, увеличение поступления которого приводит к увеличению продукции NO, который у пациентов в септическом состоянии может вызвать нежелательные эффекты [104]. По крайней мере, очевидно, что иммунная диета не должна назначаться больным в нестабильном критическом состоянии [79]. Вероятно, это связано с тем, что иммунодепрессия, развивающаяся в критических состояниях организма, отчасти имеет адаптивный характер и направлена на предотвращение иммунного ответа на собственные ткани организма, изменённые в ходе патологического процесса. Изменения, происходящие в иммунной системе в начальном периоде, направлены прежде всего на ликвидацию последующих повреждений и стабилизацию состояния организма. Однако в случае воздействия экстремального по силе внешнего повреждающего фактора функциональные процессы, протекающие в организме, отклоняются от детерминированных алгоритмов, взаимодействие их становится случайным и плохо поддается контролю и прогнозированию [10].

Можно предположить, что в период такого динамического рассогласования стимуляция иммунной системы как при помощи иммуномодуляторов, так и с использованием формул иммунного питания может привести к неожиданным нежелательным результатам.

### «Иммунное питание» и иммунитет

Показано, что на фоне применения иммуностимулирующих формул наблюдается увеличение фагоцитоза и бактерицидности нейтрофилов [55, 190].

Увеличивается общее число лимфоцитов, в том числе CD3+ лимфоцитов (CD4+ и CD8+ субпопуляции), количество активированных Т-лимфоцитов, NK-клеток, IgA, IgM, IgG и продукции  $\gamma$ -интерферона. [75, 112, 116, 190].

Отмечено, что существенное увеличение общего количества Т-лимфоцитов и их CD4+, CD8+ субпопуляций [75], с изменением соотношения между ними [23] происходит уже через 7 суток использования иммунной формулы питания. У 1/3 больных происходит смена кожной анергии на положительные пробы в реакции ГЗТ..

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что иммунное питание предотвращает снижение пролиферативной активности Т-лимфоцитов и синтез ими IL2, происходящие в результате термической травмы [76]. Наблюдается снижение синтеза IL6 и TNF $\alpha$  [190].

Интерес к проблеме иммунного питания неуклонно возрастает. При этом потребность в нём возникает далеко не только при травмах и других критических состояниях, но и в обычной терапевтической практике.

Перед врачами различных специальностей часто встаёт вопрос: «Какую диету рекомендовать пациенту для повышения защитных сил организма?» Несмотря на кажущуюся простоту, ответ на него далеко не очевиден.

В результате обобщения фактов, имеющих по данной проблеме, можно предложить следующие

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩЕЙ ДИЕТЕ

Это физиологически полноценная диета, обогащённая нутриентами, необходимыми для функционирования иммунокомпетентных клеток. В связи с этим целесообразно преимущественное включение в рацион питания следующих продуктов:

#### Мясо:

говядина, индейка, говяжья, баранья, свиная печень.

#### Рыба и морепродукты:

жирная морская рыба (треска атлантическая, печень трески, камбала, сайда атлантическая, лосось, тунец).

Недельное меню должно включать не менее 400 гр. рыбы этих видов. Крабы, устрицы.

Особенность кулинарной обработки – не варить! Возможно употребление консервов (в собственном соку).

**Куриные яйца** – не более 1 в день.

#### Молоко и молочные продукты:

Молоко, несолёное сливочное масло, сливки 35% жирности, сметана 30% жирности, голландский сыр, сыр «Эдам».

Кисломолочный продукт “Imunele” (100 гр. продукта содержат 340 мг аргинина и 1,18 мг глутамина).

**Злаки:**

пшеница (пшеничные отруби и проростки), овсяные хлопья, чечевица.

**Фрукты:**

цитрусовые, ягоды (шиповник), садовая рябина, черника.

**Овощи и зелень:**

Овощи зелёной, красной и жёлтой окраски (помидоры, морковь, красный перец и др.), зелёный лук, зелёный горошек, цветная капуста, картофель. Шпинат, щавель, укроп.

**Растительное масло:**

льняное масло (20 – 30 гр./сутки), оливковое масло.

**Другие продукты:**

Соя, дрожжи пивные, белые грибы, чеснок, фисташки, кокос.

**ДОПОЛНЕНИЯ К ДИЕТЕ:**

**1. НУТРИЭН ИММУН («Нутритек», Россия)**

Как дополнение к данной диете может быть использована смесь для энтерального питания **НУТРИЭН ИММУН**

Это специальная гиперкалорийная смесь для поддержания иммунной системы при метаболическом стрессе и критических состояниях. Предназначена для лечебного питания взрослых и детей старше 3-х лет в виде напитка, энтерального зондового питания или добавки к пище (диетическому питанию).

Состав смеси обеспечивает организм необходимыми нутриентами и энергией.

**Не содержит лактозу, глютен, холестерин.**

**Показания к применению:**

- иммунодефицитные состояния,
- необходимость в усиленном питании,
- гнойно-септические состояния (инфекция, сепсис, гнойные осложнения хирургических вмешательств, гнойные поражения мягких тканей),
- ожоги,
- травмы,
- хронические воспалительные заболевания,
- пред – и послеоперационный период при хирургических вмешательствах большого объема,
- полиорганная недостаточность,
- критические состояния (больные отделений реанимации и интенсивной терапии),
- гиперметаболизм (гиперкатаболизм),
- СПИД.

**Противопоказания:**

- непереносимость, какого либо компонента смеси;
- тяжелые нарушения функций ЖКТ (непроходимость кишечника, парез).

**Состав:**

Мальтодекстрин, молочный белок, белок молочной сыворотки, глюкозный сироп, L-глутамин, L-аргинин, среднепечечные триглицериды, растительные масла (низкоэруковое рапсовое, кукурузное), w3 жирные кислоты, лецитин, минеральные вещества (цитрат калия, цитрат натрия, хлорид магния, хлорид натрия, фосфат калия, сульфат железа, сульфат цинка, сульфат меди, хлорид марганца, йодид калия, хлорид хрома, селенит натрия, молибдат аммония), витамины (аскорбиновая кислота, никотинамид, токоферол ацетат, пантотенат кальция, пиридоксин гидрохлорид, тиамин гидрохлорид, рибофлавин, ретинол ацетат, фолиевая кислота, d-биотин, филлохинон, цианокобаламин, холекальциферол), холин хлорид.

**Пищевая ценность**

Показатели	в 100 г продукта	в 100 мл продукта 1 мл / 1,25 ккал
Калорийность, ккал	448	125
Белковый эквивалент, г	25,0	7,0
Жир, г	16,0	4,5
Углеводы, г	51,0	14,2
Минеральные вещества:		
кальций, мг	370	103
фосфор, мг	270	75
калий, мг	500	140
натрий, мг	280	78
магний, мг	100	28
медь, мкг	360	100
марганец, мкг	360	100
железо, мг	3,5	1,0
цинк, мг	3,6	1,0
хлориды, мг	500	140
йод, мкг	36	10
хром, мкг	15	4,2
молибден, мкг	17	4,7
селен, мкг	17	4,7
Витамины:		
ретинол (А), мкг	209	58
токоферол (Е), мг	2,1	0,6
кальциферол (Д), мкг	0,6	0,2
витамин К, мкг	15	4,2
тиамин (В1), мкг	302	84
рибофлавин (В2), мкг	350	98
пантотеновая кислота, мкг	1400	390
пиридоксин (В6), мкг	442	123
ниацин (РР), мг	3,7	1,0
фолиевая кислота, мкг	47	13
цианокобаламин (В12), мкг	0,7	0,2
аскорбиновая кислота (С), мг	17	4,7
биотин, мкг	30	8,4
холин, мг	100	28
Осмоляльность, мОсм/кг	-	370

Рекомендуется готовить продукт непосредственно перед употреблением. Для этого требуемое количество продукта развести в кипяченой воде 40-50 °С, постоянно помешивая. Необходимо растворить продукт в 2/3 объема воды, затем добавить оставшуюся воду до нужного объема готового питания и тщательно перемешать.

Готовить продукт НУТРИЭН ИММУН следует согласно нижеприведенной таблицы:

Объем готового продукта, мл	Количество сухого продукта, г/число мерных ложек	Объем воды, мл
250	56/12	210
500	112/25	420
1000	225/50	835
2000	450/100	1670

**В качестве добавки в пищу употреблять от 100-200 г в день (22-44 мерные ложки).** 1 мерная ложка без верха содержит 4,5 г продукта.

Готовую смесь использовать в течение 6 часов при комнатной температуре.

Готовую смесь хранить в холодильнике не более 24 часов в закрытой емкости. Перед употреблением подогреть смесь до 30-36 °С, поместив емкость с готовым продуктом в теплую воду.

После вскрытия банки продукт хранить не более 3-х недель в сухом прохладном месте, но не в холодильнике.

До вскрытия банки продукт хранить в сухом прохладном месте.

**2. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ПИЩЕВЫЕ ДОБАВКИ, СОДЕРЖАЩИЕ ИММУНОНУТРИЕНТЫ:****КИСЛОТА ГЛУТАМИНОВАЯ ( Acidum glutaminicum )**

Назначают внутрь взрослым обычно по 1 г 2 - 3 раза в день. Дети в возрасте до 1 года принимают по 0,1 г, до 2 лет - 0,15 г, 3 - 4 лет 0,25 г, 5 - 6 лет - 0,4 г, 7 - 9 лет 0,5 - 1,0 г, 10 лет и старше по 1 г (2 - 3 раза в день).

Принимают за 15 - 30 мин до еды, а при развитии диспепсических явлений - во время или после еды. Курс лечения от 1 - 2 до 6 - 12 мес.

Детям младшего возраста можно назначать глутаминовую кислоту в виде суспензии, приготовляемой из гранул. Для этого содержимое флакона разводят свежeproкипяченной теплой водой, наливая ее до метки 100 мл. В 1 мл получаемой (при встряхивании) суспензии содержится 0,01 г глутаминовой кислоты. Соответственно доза для детей до 1 года составляет 10 мл на прием (30 мл в сутки); от 1 года до 2 лет - соответственно 15 и 45 мл; 3 - 5 лет - 25 и 75 мл.

Обычно глутаминовая кислота хорошо переносится. Возможные побочные явления (рвота, жидкий стул, возбуждение) после уменьшения дозы проходят. При длительном применении возможны снижение содержания гемоглобина и лейкопения.

Глутаминовая кислота противопоказана при лихорадочных состояниях, заболеваниях печени, почек, желудочно-кишечного тракта, кроветворных органов, при повышенной возбудимости, бурно протекающих психотических реакциях.

Во время лечения необходимо систематически исследовать мочу и кровь.

В случае применения глутаминовой кислоты внутрь в виде порошка рекомендуется прополоскать рот после приема слабым раствором натрия гидрокарбоната. Предпочтительно пользоваться для приема внутри таблетками, покрытыми оболочкой ( *Tablettae Acidi glutaminici obductae* ), или таблетками, растворимыми в кишечнике ( *Tablettae Acidi glutaminici enterosolubiles* ).

Формы выпуска: порошок; таблетки, покрытые оболочкой, по 0,25 г; таблетки, растворимые в кишечнике, по 0,25 и 0,5 г; гранулы по 10 г во флаконах оранжевого стекла с меткой 10 мл (к флакону прилагается стаканчик с делениями от 2,5 до 20 мл).

Хранение: таблетки - в защищенном от света месте; гранулы - в сухом, защищенном от света месте; готовую суспензию хранят в холодильнике не более 10 дней, при комнатной температуре - не более 7 дней. Суспензию перед употреблением взбалтывают.

**ТАБЛЕТКИ "ГЛУТАМЕВИТ", покрытые оболочкой ( *Tablettae "Glutamevitum" obductae* ).**

Комплексный препарат, содержащий витамины и минеральные вещества (микроэлементы).

Таблетки, покрытые оболочкой белого цвета, содержат ретинола ацетата (витамина А) 0,001135 (3300 МЕ), тиамин хлорида 0,002 г или тиамин бромид 0,00258 г, рибофлавин 0,02 г, пиридоксин гидрохлорида 0,003 г, кислоты аскорбиновой 0,1 г, а-токоферола ацетата 0,02 г, никотинамида 0,02 г, кислоты фолиевой 0,00005 г, рутина 0,02 г, кальция пантотената 0,01 г, кислоты глутаминовой 0,25 г, железа сульфата закисного 0,01 г, меди сульфата 0,002 г, калия сульфата 0,0025 г, кальция фосфата 0,04 г.

Принимают внутрь через 15 - 30 мин после завтрака и обеда (2 раза в день). Разовая доза 1 - 3 таблетки, суточная 2 - 6 таблеток. Курс 2 - 4 нед. При необходимости повторяют курсы с промежутками 1 - 3 мес.

Форма выпуска: таблетки во флаконах оранжевого стекла.

Хранение: в сухом, защищенном от света месте при комнатной температуре.

**ТАБЛЕТКИ "КВАДЕВИТ", покрытые оболочкой ( *Tablettae "Quadevitum" obductae* ).**

Таблетки, покрытые оболочкой желтого цвета, содержащие комплекс витаминов, аминокислот, микроэлементы. Состав одной таблетки: ретинола ацетата 0,00086 г (2500 МЕ), а-токоферола ацетата 0,003 г, тиамин хлорида 0,0025 г или тиамин бромид 0,0032 г, рибофлавин 0,0025 г, пиридоксин гидрохлорида 0,002 г, кислоты фолиевой 0,0001 г, рутина 0,01 г, никотинамида 0,02 г, кислоты аскорбиновой 0,075 г; цианокобаламина 0,00001 г (10 мкг); кальция пантотената 0,005 г, кислоты глутаминовой 0,05 г, метионина 0,05 г, фитина 0,03 г, калия хлорида 0,02 г; меди сульфата 0,00156 г.

Принимают внутрь после еды с профилактической целью по 1 таблетке 3 раза в день, с лечебной целью - по 2 таблетки 3 - 4 раза в день.

Курс лечения 3 - 4 нед. Повторные курсы проводят после 3-месячного перерыва.

Форма выпуска: таблетки по 30 штук в стеклянных банках.

Хранение: в сухом, защищенном от света месте.

**ЭЙКОНОЛ**

Выпускается в виде желатиновых капсул массой 0,45 или 1,0 г.

Химический состав характеризуется наличием сбалансированного комплекса биологически активных факторов, и прежде всего, суммы полиненасыщенных жирных кислот семейства омега-3 (эйкозапентаеновой, докозагексаеновой и других жирных кислот. Содержание полиненасыщенных жирных кислот не менее 18%. Соотношение ПНЖК омега-6/омега-3 близко к оптимальному и равняется 1,0:8,0.

Способ применения: рекомендуется принимать в 2-3 приема, лучше в первой половине дня, запивая водой комнатной температуры, через 30 минут после еды. Длительность лечения определяется лечащим врачом, но не менее 3-х месяцев.

Режим дозирования:

При содержании в капсуле 1,0 г.: профилактическая доза 2-6 капсул; лечебная доза - 6-12 капсул.

При содержании в капсуле 0,45 г.: профилактическая доза - 4-12 капсул; лечебная доза - 12-24 капсулы.

Побочные явления отмечаются редко. Может ощущаться привкус рыбы, отрыжка рыбой в первые дни приема, крапивница, послабляющий эффект.

## **ОМЕГАНОЛ**

Выпускается в виде желатиновых капсул массой 0,45 г.

Состав: Концентрат омега-3 полиненасыщенных жирных кислот тканевого рыбьего жира - 220 мг, оливковое масло - 200 мг, красное пальмовое масло - 20 мг, аллицин - 10 мг.

Режим дозирования. Принимать взрослым по 2-3 капсулы 4 раза в день во время еды с пищей.

Противопоказания. Индивидуальная непереносимость компонентов омеганола.

## **СЕЛЦИНК ПЛЮС**

Комплекс микроэлементов и витаминов с антиоксидантной активностью

Таблетки, покрытые оболочкой. Активное вещество - селен 0,05 мг; цинк 8 мг; бета-каротин 7,2 мг; витамин Е 35 мг; витамин С 180 мг.

Режим дозирования. Взрослым и детям старше 12 лет назначают по 1 таблетке в сутки.

Побочные действия. В редких случаях возможны аллергические реакции.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата.

Упаковка. 30 таблеток, покрытых оболочкой.