

РОЛЬ ФАКТИЧЕСКОГО ПИТАНИЯ ПРИ ДИСРЕГУЛЯЦИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА НА СТРЕСС, ДЕПРЕССИЮ И НАРУШЕНИЯ НАСТРОЕНИЯ

¹В.Н. Залесский, канд. мед. наук, ²Н.В. Великая, канд. мед. наук

¹Национальный научный центр «Институт кардиологии имени Н.Д. Стражеско НАМН Украины», г. Киев

²Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

Резюме. Вивчення механізмів інфламагенезу свідчить про те, що багато біологічних компонентів їжі можуть модулювати функціонування ключових регуляторів запалення, що включають симпатичну активність, окислювальний стрес, активацію фактора транскрипції NF-κB і продукцію прозапальних цитокінів. У роботі представлені результати аналізу особливостей фактичного харчування при дисрегуляції запальної відповіді на стрес, депресію і порушення настрою.

Ключові слова: харчування, харчові речовини, дисрегуляція запальної відповіді, стрес, депресія, порушення настрою.

Резюме. Изучение механизмов инфламмагенеза свидетельствует о том, что многие биологические компоненты пищи могут модулировать функционирование ключевых регуляторов воспаления, включающих симпатическую активность, окислительный стресс, активацию транскрипционного фактора NF-κB и продукцию провоспалительных цитокинов. В работе представлены результаты анализа особенностей фактического питания при дисрегуляции воспалительного ответа на стресс, депрессию и нарушения настроения.

Ключевые слова: питание, пищевые вещества, дисрегуляция воспалительного ответа, стресс, депрессия, нарушения настроения.

Summary. Mechanisms studies of inflammatory responses have shown various dietary components can modulate key pathways to inflammation, including sympathetic activity, oxidative stress, transcriptional factor NF-κB activation, and proinflammatory cytokines production. The results of study of nutrition to dysregulation inflammatory responses on the stress, depression, and mood dysregulation.

Key words: nutrition, nutrients, inflammatory response dysregulation, stress, depression, mood dysregulation.

Многие сердечно-сосудистые, онкологические заболевания, а также сахарный диабет 2-го типа и другие болезни объединены общим звеном патогенеза — дисрегуляцией воспалительного ответа [3, 4, 6, 27]. В проспективных многоцентровых исследованиях выявлены влияния особенностей стратегий диетического питания на воспалительный ответ [26, 27, 51]. Отмечены различные механизмы модулирующего влияния биоактивных компонентов пищи на ключевые факторы — регуляторы воспаления: симпатическую активность, окислительный стресс, активацию ядерного фактора транскрипции (NF-κB), продукцию провоспалительных цитокинов [13]. Изучение поведенческих реакций убедительно продемонстрировало, что стресс-обусловленные события и депрессивные состояния способствуют развитию воспалительного ответа благодаря активации вышеперечисленных факторов.

Стрессоры и отрицательные эмоции усиливают симпатическую гиперактивацию, промотируют окислительный стресс, усиливают активацию NF-

κB и поддерживают уровни продукции провоспалительных цитокинов [10, 18, 66]. Ранее совместное влияние диет и поведенческих факторов на воспаление объяснялось простой аддитивностью. Однако в дальнейшем появились другие предположения и вопросы для дискуссий: 1) действие стресса и пищевого фактора оказалось выборочным; 2) стресс мог усиливать неустойчивость к адаптации метаболического ответа на дисбаланс пищевого рациона (нездоровое питание); 3) некоторые диеты оказывали неблагоприятное влияние на настроение, также как и неадекватность поведенческих реакций была связана с провоспалительным ответом на стрессирование (рис. 1).

Нутритивный стресс промотирует воспалительный ответ, связанный с употреблением высокоочищенного крахмала, рафинированного сахара, насыщенных и транс-жиров, а также с низким содержанием омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), природных антиоксидантов во фруктово-овощных продуктах питания и злаковых культурах [27]. Так, «западные» диеты (содержа-

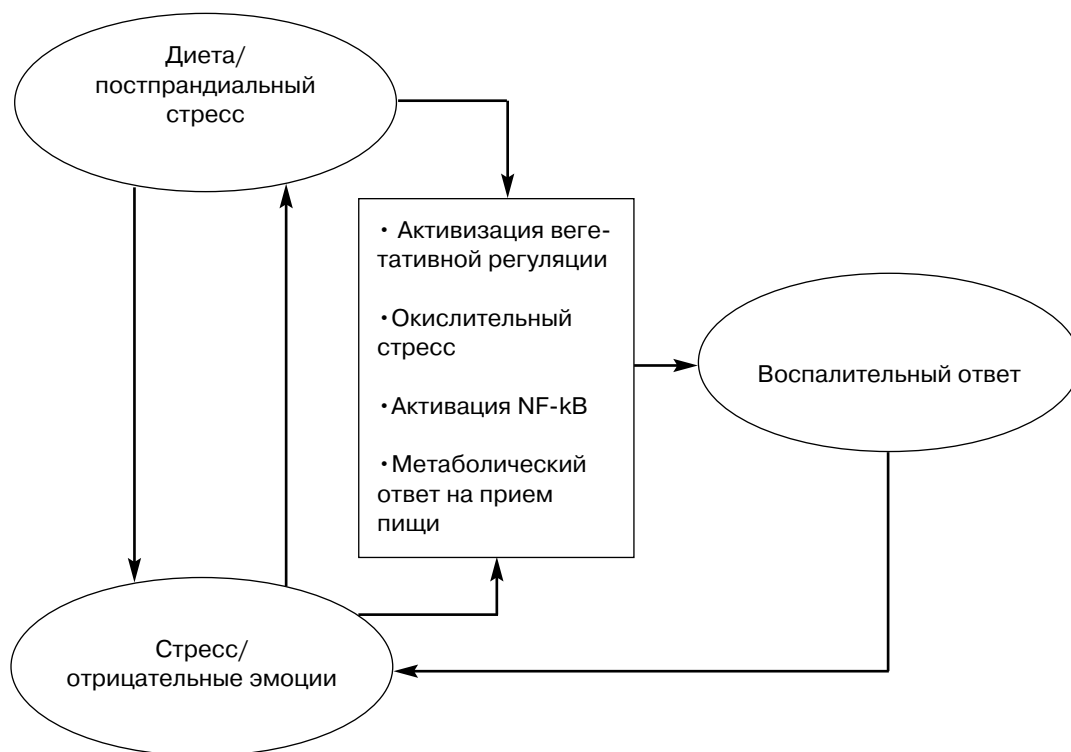


Рис. 1. Кооперативные взаимодействия между психологическими, пищевыми и биологическими факторами при воспалении

щие «красное» мясо, конфеты, десерты, мучные продукты) способствуют высвобождению таких провоспалительных биомолекул, как С-реактивный белок (CRP), интерлейкин-6 (IL-6), Е-селектин, VCAM-1 и ICAM-1. Сбалансированный противовоспалительный профиль питания, отличающийся высоким содержанием фруктов, овощей, бобовых, рыбы, «белого» мяса (птицы) и неочищенных злаковых, характерен для средиземноморских диет [43, 44, 51, 56].

Известно, что антиоксидантные свойства овощей и фруктов являются главным и фундаментальным звеном в механизме их противовоспалительной эффективности [27]. Оксиданты (супероксидные радикалы, перекись водорода), продуцирующиеся в результате метаболизма пищи, могут активировать молекулы NF-κB-сигнального каскада, промотируя иммуновоспалительный ответ [13]. Достаточное регулярное употребление фруктово-овощных продуктов приводит к снижению уровней окислительного стресса и воспаления [13, 27]. Необходимо отметить, что биодобавки антиоксидантов или некоторые биоактивные компоненты овощных диет могут ограничивать или полностью тормозить провоспалительный ответ на действие свободных жирных кислот (СЖК) [20, 27].

Цельное зерно более эффективно для поддержания здоровья по сравнению с очищенным от примесей, так как процесс рафинирования спо-

собствует элиминации большого количества минералов, пищевых волокон, фитонутриентов и эссенциальных жирных кислот [26, 27]. Более того, процесс рафинирования крахмала и сахара приводит к повышению продукции свободных радикалов и провоспалительных цитокинов [21].

Конечно, даже в здоровом организме в процессе обмена веществ образуются свободные радикалы. Обладая высокой биологической активностью, в результате развития окислительных реакций, они способны повреждать клетки и ткани. В физиологических условиях их повреждающему действию противостоит система антиоксидантной защиты, состоящая из поступающих с пищей и образующихся эндогенно веществ — антиоксидантов, способных препятствовать образованию свободных радикалов и/или нивелировать их чрезмерную окислительную активность, таким образом, не только предотвращая клеточное и тканевое повреждение, но и обеспечивая восстановление поврежденных структур [65].

Нутритивный (пищевой) окислительный стресс определяется дисбалансом между прооксидантной нагрузкой и антиоксидантной защитой, являющимся следствием или избытка оксидативных влияний, или неадекватной нутриент-ассоциированной поддержкой организма. Антиоксиданты пищи — низкомолекулярные компоненты продуктов питания — выполняют функцию сквенжеров свободных радикалов. К их

числу относят токоферолы, витамин С, каротиноиды, тиолы, полифенолы и другие микронутриенты. Данными эпидемиологических исследований убедительно показаны антиоксидант-ассоциированные возможности снижения риска развития многих хронических заболеваний человека, а антиоксиданты продуктов противовоспалительного питания (овощи, фрукты, свежие ягоды) постоянно рекомендуются в качестве профилактических средств [26].

Повышение уровня окислительного стресса ассоциируется с ускоренным развитием целого ряда патологических состояний [73], а для многих антиоксидантов (в т.ч. полифенолов) оказалась характерной роль модуляторов экспрессии генов [1], контролирующих реакции окислительного стресса или антиоксидантной защиты. Варьируя профилем пищевого рациона, можно управлять процессом метаболической адаптации не на популяционном, а на персонифицированном генетическом уровне. При этом учет данных нутригеномной диагностики совместим с проведением нутриенто-профилактических воздействий на фоне изучения молекулярных механизмов генной экспрессии.

Постпрандиальный окислительный стресс характеризуется повышенной чувствительностью организма к оксидативному повреждению после приема пищи, насыщенной липидами или углеводами. Лечебные мероприятия, регулирующие постпрандиальные уровни глюкозы в крови у больных сахарным диабетом 2-го типа, замедляют развитие окислительного стресса, активацию NF-κB и провоспалительный ответ, подтверждая важность пищевых факторов в патогенезе нарушений метаболизма глюкозы [26, 28, 64].

Важную роль воспалительный ответ играет в патогенезе депрессий [49, 61, 62]. При этом нутритивный стресс, индуцирующий воспалительный ответ, вызывает депрессивную симптоматику и, таким образом, пролонгирует воспаление, благодаря механизмам, описанным выше. Последние данные свидетельствуют о том, что т.н. «средиземноморская» диета предупреждает развитие депрессии и ограничивает ее промоцию [46, 63].

Психосоциальный стресс и депрессивные состояния формируют высокий уровень риска развития инфекционных процессов, пролонгирование иммуновоспалительных эпизодов и ограничивают процессы заживления посттравматических дефектов тканей, которые сопровождаются активацией провоспалительных цитокинов [30]. Однако, стресс и депрессия также вызывают локальные «атаки» провоспалительных белков в отсутствие инфекционных агентов и их метаболитов при травматических повреждениях [31, 34]. К тому же, если депрессивные состояния обуславливают выраженную чувствительность организма

к воспалительному ответу, то промотирующая эффективность «атак» цитокинов существенно повышается в ответ на действие стресс-факторов и антигенных влияний [29, 55]. Более того, депрессия и стресс способствуют нарушению связанного с воспалением поведенческого профиля у человека (в частности, структуры сна), а также появлению отрицательного эмоционального фона и промоции продукции IL-6 [70]. На этом фоне ускоренно протекает непосредственная (или опосредованная) активация модуляции секреции провоспалительных цитокинов [35, 36].

Молекулы NF-κB выступают в качестве связывающего звена между стресс-индуцирующим повышением провоспалительных цитокинов и активностью генов, контролирующих их экспрессию [10, 38]. Отмечено, что активность NF-κB значительно возрастает (до 341%) уже через 10 минут после инициации стрессовых влияний в эксперименте на животных [10]. Эти устойчивые стресс-обусловленные изменения активности NF-κB подтверждаются другими свидетельствами о том, что стресс способствует «продвижению» экспрессии провоспалительных генов мононуклеаров периферической крови [12, 50]. Выявлено стресс-зависимое (инициированное эпинефрином) повышение активности NF-κB как результат вовлечения эндокринной системы в механизмы инфламмагенеза [10].

Хронический стресс оказывает непосредственное влияние на длительно текущие события, связанные с высвобождением провоспалительных цитокинов, а также промоцией активации NF-κB-зависимых каскадов сигнальной трансдукции в клетке. Например, данные шестилетнего наблюдения [35] свидетельствуют о том, что в условиях хронического стресса средние значения четырехкратного повышения концентрации IL-6 ежегодно выявлялось как у мужчин, так и у женщин с развивающейся депрессией на фоне супружеской неверности. У матерей-одиночек хронический стресс, связанный с длительно протекающим заболеванием ребенка, приводил к изменению профиля F₂-изопростанов, ответственных за высокий уровень окислительного стресса [18]. В целом, и стресс, и депрессия способствовали усилению симпатической гиперактивации, а также промоции степени выраженности окислительного стресса, приросту активации NF-κB и продукции провоспалительных цитокинов [10, 18, 66].

Арахидоновая кислота (метаболит линолевой кислоты) является основным звеном взаимодействия между полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) — омега-3, омега-6, омега-9 и воспалительным ответом. Благодаря метаболиту арахидоновой кислоты в клеточной мембране индуцируется многочисленная группа медиаторов воспаления — эйкозаноидов (простагланди-

нов, PGs; тромбоксанов, TXs; лейкотриенов, LKTs и др. промежуточных субстанций), а также высвобождается ряд провоспалительных цитокинов (IL-1, TNF- α и IL-6) [45, 58]. Омега-3 ПНЖК содержится в рыбьем жире, грецких орехах, проростках пшеницы и способствует торможению биосинтеза эйкозаноидов [2, 58]. Омега-3 и омега-6 ПНЖК принимают участие в функционировании многих метаболических каскадов в клетке, а их оптимизированное соотношение является крайне важным при создании сбалансированного рациона питания [37].

В последнее время накоплен существенный массив «устоявшихся» данных, свидетельствующих о том, что оптимальный противовоспалительный профиль пищи обеспечивается использованием наибольшей доли эйкозапентаеновой и докозапентаеновой кислот и исключением из рациона насыщенных жирных кислот. Становится очевидным, что как высокие уровни омега-3 ПНЖК, так и низкое отношение омега-6:омега-3 в периферической крови ассоциируются со снижением продукции провоспалительных цитокинов [22]. На основании выявленных взаимодействий между депрессией и воспалением [16, 49, 61] показана важная роль омега-3 и омега-6 ПНЖК в инициации депрессивных состояний. В ряде эпидемиологических исследований продемонстрирована прямая взаимозависимость между частым (на протяжении 1 года) употреблением рыбных продуктов и выраженностью депрессивной симптоматики — регулярное употребление рыбных блюд способствовало ограничению распространенности симптомов депрессии [32, 68]. Отмечено, что у пациентов, страдающих депрессией, регистрируется устойчивое снижение омега-3 ПНЖК в периферической крови по сравнению с контролем (пациенты без симптомов депрессии) [24]. Более того, нутритивные программы лечения депрессии оказывали благоприятный терапевтический эффект не только на поведенческие реакции, но и на течение иммунновоспалительного ответа [24].

Длинноцепочечные омега-3 ПНЖК — эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты в организме человека главным образом тормозят липополисахарид (ЛПС)-индуцированную экспрессию TNF- α mRNA in vitro, в условиях модуляции экспрессии TNF- α на транскрипционном уровне [75]. Оксиданты и молекулы-окислители внутри клетки активируют NF-kB каскады сигнальной трансдукции, промотируя воспаление [13], а омега-3 ПНЖК снижает выраженность окислительного стресса [52, 53]. В целом, омега-3 ПНЖК, ингибируя NF-kB-зависимую транскрипционную активность, вызывает экспрессию провоспалительных генов.

Высокожирная пища способствует стимуляции

появления эндотоксических провоспалительных реакций низких градаций, связанных с наличием бактериальных эндотоксинов, а также инфламмагенных антигенов, циркулирующих в периферической крови [19, 40]. Пища, богатая свободными жирными кислотами, также индуцирует активность NF-kB в полиморфноядерных лейкоцитах [11]. Важно отметить, что наличие молекул эндотоксинов в крови ослабляет влияние омега-3 ПНЖК, на фоне активации регуляторных влияний гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [25].

Бактериальный эндотоксин (липолисахарид, ЛПС) после введения добровольцам усиливал активацию NF-kB и вызывал острофазные поведенческие, нейроэндокринные и провоспалительные изменения, которые характеризовались негативной симптоматикой, при использовании эндотоксина в качестве поведенческой модели депрессии [15]. Прием рыбьего жира (содержащего эйкозапентаеновую и докозагексаеновую кислоты) тормозил эти реакции [47, 59]. При этом отмечено повышение уровней содержания АКГТ, норэпинефрина и TNF- α в плазме крови, соответственно в четыре, семь и два раза, по сравнению с контролем [59]. Добровольцы, получавшие рыбий жир в составе пищевых добавок, не отличались уровнями TNF- α и IL-6 от испытуемых, получавших плацебо лечение [29]. Хотя уровень поведенческих реакций оценивался не всеми исследователями, в эксперименте было отмечено, что рыбий жир тормозил развитие ЛПС-зависимых депрессивных расстройств у мышей [71].

Получены свидетельства участия омега-3 ПНЖК в иммунновоспалительном ответе при психоэмоциональном напряжении. Например, у студентов-медиков, отличающихся (во время экзаменационной сессии) исходно низкими уровнями содержания омега-3 ПНЖК в периферической крови или высоким омега-6:омега-3 соотношением, зарегистрированы высокие значения продукции TNF- α и IFN- γ ЛПС-стимулированными лейкоцитами периферической крови [45]. В других исследованиях с привлечением пожилых добровольцев оказалось, что депрессивные состояния и высокие омега-6:омега-3 соотношения встречались у них одновременно с повышением провоспалительных реакций [37]. Несмотря на то, что прогнозируемые уровни цитокинов соответствовали низкому значению омега-6:омега-3 соотношения при слабо выраженных симптомах депрессии, у испытуемых с высокими показателями омега-6:омега-3 соотношения была выявлена прогрессирующая элевация уровней TNF- α и IL-6 на фоне появления депрессивных состояний и нарушений настроения. В целом, данные имеющихся исследований [37, 45] подтвердили, что специфический пищевой рацион может оказывать влияние на выраженность воспалительного ответа на стресс,

депрессивные реакции и нарушения настроения.

В эпидемиологических и экспериментально-клинических исследованиях показано, что депрессия и стресс-обусловленные события являются мощными элементами мотивации ограниченного использования в пищевом рационе полезных продуктов питания, что может служить фактором риска появления избыточной массы тела, особенно у женщин, и инициировать (особенно у мужчин) поведенческие механизмы индивидуального пренебрежения к регулярному питанию и приему высококачественных пищевых продуктов [5, 72]. Например, стресс и депрессия ассоциируются с ограничением употребления свежих фруктов, а также с активным использованием пунктов быстрого приготовления пищи («легкая закуска») в студенческой среде китайских колледжей [42]. Молодежь женских колледжей (но не мужчин) в Германии, Польше и Болгарии является более восприимчивой к стрессу, а также отличается значительной приверженностью к фастфудам и кондитерским изделиям, поэтому пренебрегает употреблением фруктово-овощных блюд, которые снижают уровень восприятия стресс-зависимых событий [48]. В другом исследовании отмечено, что мужчины становятся активными приверженцами снижения употребления овощных блюд после родов или тяжелых утрат, однако восстанавливают приверженность к фруктово-овощным рационам после вступления в брак [17]. По-видимому, стресс и депрессивные состояния могут существенно промотировать ограничения употребления продуктов высокого качества людьми и, соответственно, поддерживать у них воспалительный ответ низких градаций.

Промоция стрессом метаболического ответа на нездоровую пищу или в результате увеличения частоты нарушений фактического питания общеизвестна. Установлено, что поступление в организм насыщенных жирных кислот (на протяжении 1 часа) вызывает подъем уровней триглицеридов, а также их устойчивость содержания в крови на протяжении последующих пяти часов [39]. Постпрандиальная липемия (сверхнормальный уровень липидов после приема пищи) ассоциируется с сахарным диабетом 2-го типа, метаболическим синдромом, избыточной массой тела, а также повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [39]. Высокожирная диета и триглицеридемия индуцируют «вспышки» уровней IL-6 и С-реактивного белка, на фоне усиления окислительного стресса и симпатической гиперактивации, что приводит к развитию т.н. постпрандиального дисметаболизма, а также к промоции эндотелиальной дисфункции и атерогенеза [2, 17]. Постпрандиальная липемия может сопровождаться накоплением атерогенных липопротеинов [9]. Выявлено, что часто повторяющиеся эпизоды

психозмоционального стресса «продвигают» развитие постпрандиальной липемии [41]. По данным Stoney и соавт. [67], острый стресс замедляет клиренс триглицеридов после внутривенного введения жировой эмульсии, по сравнению с контролем (отсутствие стрессирования у добровольцев), что сопровождалось элевацией уровней накопления липидов в периферической крови.

Выявлены возможности стресса снижать гастродуоденальную подвижность, на фоне замедления транспортной функции желудка, а также вызывать нарушения кишечного транзита [74]. Несомненно, что в связи с парасимпатической иннервацией органов пищеварения, вагусная активация (прямая или опосредованная) является важнейшим механизмом контроля метаболического ответа на пищевую нагрузку [69]. Например, вагусная активация является главным элементом регуляции ранних и последующих «пиковых» событий инсулинового ответа, что позволяет создавать оптимальные условия в организме для управления постпрандиальными уровнями глюкозы [69], а также для предупреждения постпрандиального воспалительного ответа [54]. Как депрессивные состояния, так и стрессовые ситуации отличаются негативным влиянием на активацию вагуса, которое зафиксировано методом оценки вариабельности сердечного ритма [57, 74], параллельно с влиянием отрицательных эмоций на инициацию постпрандиального воспаления.

Необходимо отметить, что описание случаев взаимосвязей между системным подострым воспалительным ответом и поведенческими реакциями в литературе по нутрициологии встречается редко. При хроническом воспалении возникновение метаболических нарушений может быть обусловлено чрезмерным поглощением калорийной пищи и увеличением массы тела. Поэтому ограничение калорий, связанное с минимизацией энергетической плотности пищи, может обеспечить выраженный противовоспалительный эффект [23]. Однако, короткие временные периоды изменений частоты приема пищи или ее отмена также могут «затрагивать» воспалительный ответ. Характерным примером может служить Рамадан (ограничение употребления пищи и воды на протяжении светового периода суток), который оказался крайне благоприятным фактором для улучшения здоровья, при соблюдении длительного прерывистого поста [8]. Так, проведенное сравнение содержания белков IL-6 и CRP (за неделю до Рамадана, в течение последней недели Рамадана и через 20 суток после Рамадана) свидетельствовало о том, что дневной пост снижал (до 50%) уровни IL-6, CRP по сравнению с пре-Рамадан-обусловленным периодом поста [8]. Эти данные подтверждают предположение о том, что пролонгированный прерывистый пост главным образом оказывает тормозное влия-

ние на воспалительный ответ.

Следует отметить способность поста снижать степень выраженности осложнений при проведении химиотерапии. Так, мышей с перевивной нейробластомой, отличающейся агрессивным ростом, помещали в условия голодания за 48–60 часов до проведения высокодозовой химиотерапии [60]. Оказалось, что наряду с контрольными (нормальный режим скармливания) животными, у которых химиотерапия приводила к 40% гибели животных, все мыши в условиях «поста» выжили после нагрузки противоопухолевыми препаратами и ни у одного из них не выявились признаки токсических реакций. Известно, что химиотерапия способствует повреждению молекул ДНК в быстроделющихся клетках, в частности в клетках крови, мышечного эпителия, а также в здоровых клетках. Однако, опухолевые клетки не отвечают на условия «голодной» диеты замедлением опухолевого роста, а их постоянно высокий коэффициент репликации обуславливает их большую уязвимость к химиотерапии по сравнению с окружающими тканями [60]. В клинических исследованиях [14] также осуществлена успешная оценка влияния эффектов поста на воспалительный ответ как результат химиотерапии, а также на сопутствующее усиление симптомов депрессии и сохранение познавательных (когнитивных) функций в условиях стационара [7, 14].

В целом, изучение механизмов инфламмагена свидетельствует, с одной стороны, о том, что многие биологические компоненты пищи способны модулировать функционирование ключевых регуляторов воспалительного ответа, включая симпатическую и вагусную активность, окислительный стресс, фактор ядерной транскрипции NF-κB и провоспалительные цитокины. С другой стороны, исследование поведенческих реакций показывает, что стресс-обусловленные события и депрессивные реакции способствуют развитию воспаления, благодаря кооперативным взаимоотношениям с этими состояниями. Стресс усиливает неустойчивость к адаптации метаболическо-

го ответа на несбалансированное питание; дисбаланс пищевого рациона вызывает неадекватное настроение и модифицирует выраженность ответных поведенческих реакций на стрессирование. Из-за сложности механизма вагусного контроля регуляции процессов переваривания, всасывания и метаболизма нутриентов пищи, активация п. vagus часто сопровождается неконтролируемыми негативными эффектами обмена в ответ на депрессивные и стрессовые влияния, проявляющимися в виде кооперативных влияний ЦНС и органов желудочно-кишечного тракта. Так, употребление омега-3 ПНЖК улучшает настроение и оптимизирует тонус п. vagus, демфируя активацию NF-κB и отклик на эндотоксические влияния, модулируя степень выраженности воспалительного ответа на психоэмоциональный стресс.

Ключевым звеном, связывающим стресс, депрессию и нарушения настроения, является развитие системного подострого (субклинического) воспалительного ответа на фоне дисбаланса пищевого рациона. При развитии чрезмерного по интенсивности или продолжительности воспалительного ответа низких градаций теряется его физиологическая функция, что ведет к напряжению функционирования целого ряда органов и систем, включая эндокринную, с выходом в кровь значительных количеств гормонов, нейромедиаторов, активации цитокиновых механизмов, а также дисбалансу в системе про- и противовоспалительных медиаторов (депо которых является жировая ткань, а мишенями действия — клетки эндотелия сосудов, иммунокомпетентные и другие клетки).

На основании анализа имеющихся данных о взаимоотношениях влияющих ассоциированных патологических состояний (стрессовых напряжений, депрессивных расстройств, нарушений настроения) и развития подострого воспалительного ответа, при дисбалансе пищевого рациона, возникает необходимость в будущем более подробного рассмотрения механизмов развития вялотекущих иммуновоспалительных процессов при отдельных мультифакториальных хронических

ЛИТЕРАТУРА

1. Залесский В.Н. Молекулярные механизмы нутриентзависимой регуляции экспрессии генов / В.Н. Залесский, Н.В. Великая, О.Б. Дынник // Проблемы харчування. —2006. —№ 1. —С. 17–23.
2. Залесский В.Н. Особенности проатерогенной составляющей постпрандиального окислительного стресса и пути его нутриент-ассоциированной стратификации // В.Н. Залесский, Т.И. Гавриленко. – Аутоиммунные и иммуновоспалительные процессы при атеросклерозе, его нутриентофилактика и терапия. —К.: Віпол, 2008. —Вып. 1 : Этюды современной иммунологии и нутриентологии. —С. 416–420.
3. Залесский В.Н. Дисрегуляция иммуновоспалительного ответа — ключевой фактор развития хронических (неинфекционных) заболеваний человека. Терапевтический потенциал куркумина / В.Н. Залесский // Укр. мед. часопис —2011. —№ 1. —С. 81–88.
4. Залесский В.Н. Роль кооперативных иммуновоспалительных молекулярно-клеточных реакций в патогенезе заболеваний человека / В.Н. Залесский, Т.И. Гавриленко. / Аутоиммунные и иммуновоспалительные процессы при атеросклерозе, его нутриентофилактика и терапия. —К. : Віпол,

2008. — Вып. 1 : Этюды современной иммунологии и нутриентологии. — С. 24–36.
5. Adam T.C., Stress, eating and the reward system / T.C. Adam, E.S. Epel // *Physiol. Behav.* —2007. — 91(4). —P. 449–458.
 6. Inflammation and cancer: how hot is the link? / B.B. Aggarwal, S. Shishodia, S.K. Sandur [et al.] // *Biochem. Pharmacol.* —2006. —72(11). —P. 1605–1621.
 7. Ahles T.A. Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes / T.A. Ahles, A.J. Saykin // *Nat. Rev. Cancer.* —2007. —7(3). —P. 192–201.
 8. Aksungar F.B. Interleukin-6, C-reactive protein and biochemical parameters during prolonged intermittent fasting / F.B. Aksungar, A.E. Topkaya, M. Akyildiz // *Ann. Nutr. Metab.* —2007. —51(1). —P. 88–95.
 9. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women / S. Bansal, J.E. Buring, N. Rifai [et al.] // *JAMA.* —2007. —298(3). —P. 309–316.
 10. A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation / A. Bierhaus, J. Wolf, M. Andrassy [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* —2003. —100(4). —P. 1920–1925.
 11. Red wine intake prevents nuclear factor-kappaB activation in peripheral blood mononuclear cells of healthy volunteers during postprandial lipemia / L.M. Blanco-Colio, M. Valderrama, L.A. Alvarez-Sala [et al.] // *Circulation.* —2000. —102(9). —P. 1020–1026.
 12. Psychological stress activates interleukin-1beta gene expression in human mononuclear cells / L. Brydon, S. Edwards, H. Jia [et al.] // *Brain Behav. Immun.* —2005. —19(6). —P. 540–546.
 13. Inflammatory disease processes and interactions with nutrition / P.C. Calder, R. Albers, J.M. Antoine [et al.] // *Br. J. Nutr.* —2009. —101, suppl. 1. —P. S1–S45.
 14. Couzin J. Cancer research. Can fasting blunt chemotherapy's debilitating side effects? / J. Couzin // *Science.* —2008. —321(5893). —P. 1146–1147.
 15. DellaGioia N. A critical review of human endotoxin administration as an experimental paradigm of depression / N. DellaGioia, J. Hannestad // *Neurosci. Biobehav. Rev.* —2010. —34(1). —P. 130–143.
 16. Ekmekcioglu C. Are proinflammatory cytokines involved in an increased risk for depression by unhealthy diets? / C. Ekmekcioglu // *Med. Hypotheses.* —2012. —78(2). —P. 337–340.
 17. Effects of marital transitions on changes in dietary and other health behaviours in US male health professionals / [P.M. Eng, I. Kawachi, G. Fitzmaurice, E.B. Rimm] // *J. Epidemiol. Community Health.* —2005. — 59(1). —P. 56–62.
 18. Accelerated telomere shortening in response to life stress / E.S. Epel, E.H. Blackburn, J. Lin [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* —2004. —101(49). —P. 17312–17315.
 19. A high-fat meal induces low-grade endotoxemia: evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation / [C. Erridge, T. Attina, C.M. Spickett, D.J. Webb] // *Am. J. Clin. Nutr.* —2007. —86(5). —P. 1286–1292.
 20. Effect of dietary antioxidants on postprandial endothelial dysfunction induced by a high-fat meal in healthy subjects / K. Esposito, F. Nappo, F. Giugliano [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* —2003. —77(1). —P. 139–143.
 21. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress / K. Esposito, F. Nappo, R. Marfella [et al.] // *Circulation.* —2002. —106(16). —P. 2067–2072.
 22. Relationship of plasma polyunsaturated fatty acids to circulating inflammatory markers / L. Ferrucci, A. Cherubini, S. Bandinelli [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* —2006. —91(2). —P. 439–446.
 23. Fontana L. Neuroendocrine factors in the regulation of inflammation: excessive adiposity and calorie restriction / L. Fontana // *Exp. Gerontol.* —2009. —44(1/2). —P. 41–45.
 24. Omega-3 fatty acids: evidence basis for treatment and future research in psychiatry / M.P. Freeman, J.R. Hibbeln, K.L. Wisner [et al.] // *J. Clin. Psychiatry.* —2006. —67(12). —P. 1954–1967.
 25. Gadek-Michalska A. Interleukin-1 (IL-1) in stress-induced activation of limbic-hypothalamic-pituitary adrenal axis / A. Gadek-Michalska, J. Bugajski // *Pharmacol. Rep.* —2010. —62(6). —P. 969–982.
 26. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity / P.C. Calder, N. Ahluwalia, F. Brouns [et al.] // *Br. J. Nutr.* —2011. —106, suppl. 3. —P. S5–S78.
 27. Giugliano D. The effects of diet on inflammation: emphasis on the metabolic syndrome / D. Giugliano, A. Ceriello, K. Esposito // *J. Am. Coll. Cardiol.* —2006. —48(4). —P. 677–685.
 28. Giugliano D. Glucose metabolism and hyperglycemia / D. Giugliano, A. Ceriello, K. Esposito // *Am. J. Clin. Nutr.* —2008. —87(1). —P. 217S–222S.
 29. Mild depressive symptoms are associated with amplified and prolonged inflammatory responses after influenza virus vaccination in older adults / R. Glaser, T.F. Robles, J. Sheridan [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry.* —2003. —60(10). —P. 1009–1014.
 30. Glaser R. Stress-induced immune dysfunction: implications for health / R. Glaser, J.K. Kiecolt-Glaser // *Nat. Rev. Immunol.* —2005. —5(3). —P. 243–251.
 31. Howren M.B. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis / M.B. Howren, D.M. Lamkin, J. Suls // *Psychosom. Med.* —2009. —71(2). —P. 171–186.
 32. Hibbeln J.R. Fish consumption and major depression / J.R. Hibbeln // *Lancet.* —1998. —351(9110). —P. 1213.
 33. Life span is prolonged in food-restricted autoimmune-prone (NZB x NZW)F(1) mice fed a diet enriched with (n-3) fatty acids / C.A. Jolly, A. Muthukumar, C.P. Avula [et al.] // *J. Nutr.* —2001. —131(10). —P.

2753–2760.

34. Emotions, morbidity, and mortality: new perspectives from psychoneuroimmunology / [J.K. Kiecolt-Glaser, L. McGuire, T.F. Robles, R. Glaser] // *Annu. Rev. Psychol.* —2002. —53. —P. 83–107.
35. Chronic stress and age-related increases in the proinflammatory cytokine IL-6 / J.K. Kiecolt-Glaser, K.J. Preacher, R.C. MacCallum [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* —2003. —100(15). —P. 9090–9095.
36. Hostile marital interactions, proinflammatory cytokine production, and wound healing / J.K. Kiecolt-Glaser, T.J. Loving, J.R. Stowell [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry.* —2005. —62(12). —P. 1377–1384.
37. Depressive symptoms, omega-6:omega-3 fatty acids, and inflammation in older adults / J.K. Kiecolt-Glaser, M.A. Belury, K. Porter [et al.] // *Psychosom. Med.* —2007. —69(3). —P. 217–224.
38. Kitamura M. Control of NF- κ B and inflammation by the unfolded protein response / M. Kitamura // *Int. Rev. Immunol.* —2011. —30(1). —P. 4–15.
39. Lairon D. Methodology for studying postprandial lipid metabolism / D. Lairon, J. Lopez-Miranda, C. Williams // *Eur. J. Clin. Nutr.* —2007. —61(10). —P. 1145–1161.
40. Emulsified lipids increase endotoxemia: possible role in early postprandial low-grade inflammation / F. Laugerette, C. Vors, A. Гйллн [et al.] // *J. Nutr. Biochem.* —2011. —22(1). —P. 53–59.
41. Influence of mental stress and circadian cycle on postprandial lipemia / C. Le Fur, M. Romon, P. Lebel [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* —1999. —70(2). —P. 213–220.
42. . Perceived stress, depression and food consumption frequency in the college students of China Seven Cities / C. Liu, B. Xie, C.P. Chou e[et al.] // *Physiol. Behav.* —2007. —92(4). —P. 748–754.
43. Major dietary patterns are related to plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction / E. Lopez-Garcia, M.B. Schulze, T.T. Fung [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* —2004. —80(4). —P. 1029–1035.
44. Consumption of trans fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction / E. Lopez-Garcia, M.B. Schulze, J.B. Meigs [et al.] // *J. Nutr.* —2005. —135(3). —P. 562–566.
45. In humans, serum polyunsaturated fatty acid levels predict the response of proinflammatory cytokines to psychologic stress / M. Maes, A. Christophe, E. Bosmans [et al.] // *Biol. Psychiatry.* —2000. —47(10). —P. 910–920.
46. Depressive symptoms and inflammation increase in a prospective study of older adults: a protective effect of a healthy (Mediterranean-style) diet / Y. Milaneschi, S. Bandinelli, B.W. Penninx [et al.] // *Mol. Psychiatry.* —2011. —16(6). —P. 589–590.
47. Effects of fish oil on the neuro-endocrine responses to an endotoxin challenge in healthy volunteers / B. Michaeli, M.M. Berger, J.P. Revely [et al.] // *Clin. Nutr.* —2007. —26(1). —P. 70–77.
48. Mikolajczyk R.T. Food consumption frequency and perceived stress and depressive symptoms among students in three European countries / R.T. Mikolajczyk, W. El Ansari, A.E. Maxwell // *J. Nutr.* —2009. —8. —P. 31.
49. Miller G.E. Turning up the heat: inflammation as a mechanism linking chronic stress, depression and heart disease / G.E. Miller, E. Backwell // *Curr. Dir. Psychol. Sci.* —2006. —15. —P. 269–272.
50. A functional genomic fingerprint of chronic stress in humans: blunted glucocorticoid and increased NF-kappaB signaling / G.E. Miller, E. Chen, J. Sze [et al.] // *Biol. Psychiatry.* —2008. —64(4). —P. 266–272.
51. Mozaffarian D. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence / D. Mozaffarian, A. Aro, W.C. Willett // *Eur. J. Clin. Nutr.* —2009. —63, suppl. 2. —P. S5–S21.
52. Effect of omega 3 fatty acids on oxidative stress in humans: GC-MS measurement of urinary F2-isoprostane excretion / T.A. Mori, I.B. Puddey, V. Burke [et al.] // *Redox Rep.* —2000. —5(1). —P. 45–46.
53. Dietary (n-3) fatty acids reduce plasma F2-isoprostanes but not prostaglandin F2alpha in healthy humans / C. Nansen, B. Vessby, L. Berglund [et al.] // *J. Nutr.* —2006. —136(5). —P. 1222–1228.
54. O'Keefe J.H. Dietary strategies for improving post-prandial glucose, lipids, inflammation, and cardiovascular health / J.H. O'Keefe, N.M. Gheewala, J.O. O'Keefe // *J. Am. Coll. Cardiol.* —2008. —51(3). —P. 249–255.
55. Increased stress-induced inflammatory responses in male patients with major depression and increased early life stress / T.W. Pace, T.C. Mletzko, O. Alagbe [et al.] // *Am. J. Psychiatry.* —2006. —163(9). —P. 1630–1633.
56. Pan M.H. Anti-inflammatory activity of natural dietary flavonoids / M.H. Pan, C.S. Lai, C.T. Ho // *Food Funct.* —2010. —1(1). —P. 15–31.
57. Cardiac effects of momentary assessed worry episodes and stressful events / [S. Pieper, J.F. Brosschot, R. van der Leeden, J.F. Thayer] // *Psychosom. Med.* —2007. —69(9). —P. 901–909.
58. Habitual dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids in relation to inflammatory markers among US men and women / T. Pischon, S.E. Hankinson, G.S. Hotamisligil [et al.] // *Circulation.* —2003. —108(2). —P. 155–160.
59. Intravenous fish oil blunts the physiological response to endotoxin in healthy subjects / T.T. Pluess, D. Hayoz, M.M. Berger [et al.] // *Intensive Care Med.* —2007. —33(5). —P. 789–797.
60. Starvation-dependent differential stress resistance protects normal but not cancer cells against high-dose chemotherapy / L. Raffaghello, C. Lee, F.M. Safdie [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* —2008. —105(24). —P. 8215–8220.

61. Raison C.L. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression / C.L. Raison, L. Capuron, A.H. Miller // *Trends Immunol.* —2006. —27(1). —P. 24–31.
62. Rustad J.K. The relationship of depression and diabetes: pathophysiological and treatment implications / J.K. Rustad, D.L. Musselman, C.B. Nemeroff // *Psychoneuroendocrinology.* —2011. —36(9). —P. 1276–1286.
63. Association of the Mediterranean dietary pattern with the incidence of depression: the Seguimiento Universidad de Navarra/University of Navarra follow-up (SUN) cohort / A. S6nchez-Villegas, M. Delgado-Rodriguez, A. Alonso [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry.* —2009. —66(10). —P. 1090–1098.
64. Addressing the burden of type 2 diabetes and cardiovascular disease through the management of post-prandial hyperglycaemia: an Asian-Pacific perspective and expert recommendations / W.H. Sheu, A. Rosman, A. Mithal [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* —2011. —92(3). —P. 312–321.
65. Sies H. Strategies of antioxidant defense / H. Sies // *Eur. J. Biochem.* —1993. —215(2). —P. 213–219.
66. Steptoe A. The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: a review and meta-analysis / A. Steptoe, M. Hamer, Y. Chida // *Brain Behav. Immun.* —2007. —21(7). —P. 901–912.
67. Acute psychological stress reduces plasma triglyceride clearance / C.M. Stoney, S.G. West, J.W. Hughes [et al.] // *Psychophysiology.* —2002. —39(1). —P. 80–85.
68. Fish consumption, depression, and suicidality in a general population / A. Tanskanen, J.R. Hibbeln, J. Hintikka [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry.* —2001. —58(5). —P. 512–513.
69. Teff K.L. Visceral nerves: vagal and sympathetic innervation / K.L. Teff // *Japan J. Parenter. Enteral. Nutr.* —2008. —32(5). —P. 569–571.
70. Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines / A.N. Vgontzas, E. Zoumakis, E.O. Bixler [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* —2004. —89(5). —P. 2119–2126.
71. Dietary n-3 fatty acids selectively attenuate LPS-induced behavioral depression in mice / [S. Watanabe, S. Kanada, M. Takenaka, T. Hamazaki] // *Physiol. Behav.* —2004. —81(4). —P. 605–613.
72. Stress, dietary restraint and food intake / [J. Wardle, A. Steptoe, G. Oliver, Z. Lipsey] // *J. Psychosom. Res.* —2000. —48(2). —P. 195–202.
73. Willcox J.K. Antioxidants and prevention of chronic disease / J.K. Willcox, S.L. Ash, G.L. Catignani // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* —2004. —44(4). —P. 275–295.
74. Yin J. Inhibitory effects of stress on postprandial gastric myoelectrical activity and vagal tone in healthy subjects / J. Yin, D. Levanon, J.D. Chen // *Neurogastroenterol. Motil.* —2004. —16(6). —P. 737–744.
75. Eicosapentaenoic acid prevents LPS-induced TNF-alpha expression by preventing NF-kappaB activation / [Y. Zhao, S. Joshi-Barve, S. Barve, L.H. Chen] // *J. Am. Coll. Nutr.* —2004. —23(1). —P. 71–78.

Надійшла до редакції 24.04.2012