

ПИТАНИЕ ЗДОРОВОГО И БОЛЬНОГО РЕБЕНКА

© Нетребенко О.К., Щеплягина Л.А., 2005

О.К. Нетребенко¹, Л.А. Щеплягина²

ИММУНОНУТРИЕНТЫ В ПИТАНИИ ДЕТЕЙ

¹Нестле Фуд, ²Научный Центр здоровья детей РАМН, Москва

В течение последних десятилетий среди исследователей сформировалось представление о роли отдельных пищевых веществ в развитии и становлении иммунных функций у детей.

Понятие об иммунном питании, то есть питании, помогающем улучшить иммунные функции, пришло в педиатрию из интенсивной терапии, где исследователи впервые показали, что обогащение рациона больных некоторыми пищевыми веществами помогает снизить активность воспалительного процесса, ускорить заживление ран, сократить сроки госпитализации. Использование пищевых веществ для модуляции иммунной функции представляется особенно важным для детей первого года жизни, когда не сформировались механизмы защиты от инфекций, при повышенной проницаемости кишечного барьера, не сформировавшемся приобретенном иммунитете и начинающейся колонизации кишечника. Разработка питания, способного укрепить иммунитет ребенка, сделать его более защищенным от инфекционных заболеваний, является важной научной и практической задачей.

Питанием, которое по многим параметрам выполняет не только питательные, но и защитные функции, является грудное молоко (ГМ). В ГМ содержатся так называемые защитные факторы, которые участвуют в развитии иммунитета и препятствуют инвазии патогенов. Современные детские смеси приближаются по содержанию питательных веществ к ГМ, однако в их составе нет таких факторов, как иммуноглобулины, лизоцим, лактоферрин, интерфероны и другие факторы, составляющие основу защитных возможностей ГМ. К сожалению, многие дети по разным причинам лишены возможности получать ГМ. Поэтому создание молочных смесей, способных благоприятно влиять на защитные функции организма ребенка, является важной задачей современной нутрициологии и индустрии детского питания.

Исследования особенностей течения патологических процессов у больных в критических состояниях показали, что характер питания существенным образом влияет на активность воспалительных

процессов, тяжесть состояния, показатели иммунного статуса. В экспериментальных и клинических исследованиях было продемонстрировано, что существует целый ряд нутриентов, так называемых иммунонутриентов, влияющих на иммунный статус и течение воспалительных процессов у больных. Следует иметь в виду, что клинические исследования действия иммунонутриентов проводились у разнообразных категорий тяжело больных людей и результаты этих исследований часто несопоставимы.

К иммунонутриентам, действие которых подтверждено экспериментальными и клиническими исследованиями, в настоящее время относят железо, цинк, селен, витамины А, Е, С, глютамин, аргинин, нуклеотиды, пробиотики, полиненасыщенные жирные кислоты и некоторые другие [1]. Механизм влияния отдельных нутриентов на состояние иммунной системы сложен и в соответствие с современными данными может быть следующим. Поступление в организм человека чужеродных микроорганизмов вызывает сложный высокоорганизованный комплексный ответ иммунной системы. Этот ответ включает в себя клеточную пролиферацию, усиление синтеза белка, продукцию воспалительных медиаторов и разнообразные изменения физиологических функций.

Биологический ответ можно разделить на 2 компонента — воспалительный и иммунный. Фагоциты преимущественно ответственны за синтез медиаторов воспаления, таких как фактор некроза опухолей (ФНО α), интерлейкины (ИЛ) 1, 6, выработку простагландинов, лейкотриенов и реактивных свободных радикалов [2]. Провоспалительные цитокины являются не только медиаторами воспаления, но и индуцируют продукцию цитокинов, определяющих функцию лимфоцитов [3].

Микроэлементы оказывают многоплановое влияние на все звенья работы врожденного и приобретенного иммунитета. Неоспорима роль иммунных микроэлементов, которые, входя в состав различных ферментов, влияют на процессы пролиферации и дифференциации клеток иммунной системы (железо,

цинк) и снижают активность процессов перекисного окисления (железо, цинк, селен). Например, наличие достаточного количества цинка, селена и меди определяет активность супероксиддисмутазы, а активность глутатиона зависит от доступности селена и серусодержащих аминокислот. Определяющим фактором в реализации нормального иммунного ответа является адекватное поступление в организм всех необходимых микроэлементов, витаминов и других иммунонутриентов.

В последние годы появились новые данные о влиянии отдельных микроэлементов и витаминов на иммунитет ребенка и резистентность к инфекционным заболеваниям.

Железо является своеобразным обоюдоострым мечом: в адекватном количестве и при хорошей связи с белками это — эссенциальный элемент для клеточного метаболизма, роста, поддержания иммунных функций; при нарушении связи с белком и непрочном соединении с низкомолекулярными лигандами железо становится высокотоксичным элементом. Доказано, что не связанные формы железа обладают способностью генерировать свободно радикальные процессы с поражением биологических компонентов клетки, таких, как липиды, нуклеиновые кислоты, белки.

Дети грудного и раннего возраста наиболее часто по сравнению с другими возрастными группами испытывают недостаток железа, так как их рацион часто беден железом, а потребности в железе в период быстрого роста наиболее высоки.

В настоящее время продолжаются дискуссии ученых о роли железа в состоянии иммунного статуса и влиянии дефицита железа на инфекционную заболеваемость. Сложность оценки роли железа заключается в том, что дефицит железа наиболее распространен у детей, живущих в семьях с низким социально-экономическим уровнем, неправильным питанием и имеющим одновременно дефицит многих микроэлементов и витаминов. Поэтому среди всех факторов повышенной заболеваемости бывает трудно выделить роль дефицита железа. Тем не менее, вначале в экспериментальных, а затем и в клинических исследованиях было изучено влияние железа на иммунный статус. Известно, что железо является эссенциальным фактором клеточной дифференциации и роста и, кроме того, кофактором ферментов, необходимых для функционирования иммунных клеток [4, 5].

В ряде исследований было установлено достоверное влияние недостатка железа на функцию иммунокомпетентных клеток. Отмечено снижение бактерицидной активности макрофагов [6], активности миелопероксидазы (продуцирующей активный кислород для внутриклеточного уничтожения патогенов) нейтрофилов [7]. Обнаружено снижение общего количества Т-лимфоцитов и снижение продукции ИЛ2 активированными лимфоцитами. По-видимому, дефицит железа в меньшей степени влияет на гуморальный иммунитет, что доказывает наличие адекватной продукции

антител в ответ на вакцинацию [7]. В то же время нагрузка железом может усиливать вирулентность бактерий и увеличивать их внеклеточную пролиферацию. Одним из механизмов влияния дефицита железа на иммунитет является снижение активности железосодержащих ферментов. Недостаток железа снижает активность рибонуклеотидредуктазы и соответственно синтез ДНК, что является фактором, снижающим скорость клеточной пролиферации. Контроль за дифференциацией клеток также обеспечивается достаточным поступлением железа посредством трансферриновых рецепторов.

В период острого воспаления ряд цитокинов (ФНО α , ИЛ1, интерферон) влияют на транспорт железа в организме. Эти цитокины снижают число трансферриновых рецепторов на поверхности клетки, увеличивают синтез ферритина для депонирования железа и таким образом снижают доступность железа для патогенов, что по всей вероятности является одним из элементов защитной реакции организма на инфекционный процесс.

Цинк, входя в состав сотен металлоферментов, представляет собой важный структурный компонент клеточных мембран, определяющий также функциональные особенности клеток. Цинк участвует в процессах синтеза ДНК, что делает его эссенциальным для быстро пролиферирующих тканей, таких, как костный мозг и тимус [1].

Первым звеном защиты организма человека являются клетки эпителия кожи и слизистых оболочек. Дефицит цинка вызывает нарушения целостности этого барьера, приводя в тяжелых случаях к серьезным повреждениям кожного покрова, слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей [8]. Одним из первых проявлений дефицита цинка у человека является снижение уровня лимфоцитов периферической крови [9]. По некоторым данным, недостаток цинка в рационе вызывает атрофию тимуса, сохраняющуюся и при восстановлении уровня цинка в крови [10]. Считается, что цинк участвует в самых ранних стадиях созревания Т-клеток, и в определенной степени это влияние связано с тем, что цинк является ко-фактором тимулина, секретлируемого эпителиальными клетками тимуса, и необходимым элементом трансформации пре-тимулина в тимулин. Тимулин не только стимулирует созревание Т-лимфоцитов, но и регулирует активность зрелых Т-клеток в периферической крови [11].

Дефицит цинка снижает уровень Т- и В-клеток в периферической крови и вызывает нарушение их функции, в частности, нарушение реакций замедленного типа [12]. Уменьшение количества В-клеток сопровождается снижением синтеза антител. Следует отметить большие нарушения Т-зависимых реакций по сравнению с Т-независимыми реакциями [13].

Одним из элементов снижения активности Т-лимфоцитов является снижение уровня продуцируемых ими цитокинов в плазме крови. Существенные изменения касаются снижения выработки ИЛ2,

в структуре которого определяется активный цинк-связывающий участок, и снижение активности γ -интерферона, в димеризации которого цинк играет ключевую роль [14, 15].

Селен, входя в состав белков — селенопротеинов, оказывает влияние на клеточные функции посредством изменения антиоксидантной активности, метаболизма гормонов щитовидной железы и регуляции активности ферментов, участвующих в восстановительных реакциях. Селен обладает многоплановым, широким влиянием на различные звенья иммунной защиты. Одним из наиболее изученных разделов связи селена с неспецифическим иммунитетом является влияние дефицита селена на функцию нейтрофилов. В контролируемых экспериментальных исследованиях доказано, что нейтрофилы селенодефицитных животных отличаются сниженной бактерицидной активностью вследствие снижения активности селеносодержащего фермента глутатионпероксидазы. Более того, недостаточная активность этого фермента приводит к разрушению самих нейтрофилов вследствие накопления свободных радикалов [16].

Дефицит селена снижает активность дейодиназ, участвующих в метаболизме гормонов щитовидной железы. Дейодиназы 2-го типа, содержащиеся в тимусе, отвечают за локальную продукцию трийодтиронина, и снижение их активности нарушает развитие и функции иммунокомпетентных клеток тимуса. Селеносодержащие ферменты — глутатион-пероксидаза и тиоредоксинредуктаза — могут влиять на продукцию и метаболизм эйкозаноидов, модулировать процессы воспаления и хемотаксис. Недостаток селена способствует продукции провоспалительных эйкозаноидов и предрасполагает к более тяжелому течению воспалительных заболеваний (рис. 1). Адекватное потребление селена необходимо для активности всех звеньев иммунного ответа.

Витамин А — это условное название ряда химически близких компонентов (ретинол, ретинил, ретинал, ретиноевая кислота, β -каротин), обладающих

важными биологическими функциями. Витамин А играет ключевую роль в процессах пролиферации и дифференциации клеток различных тканей и органов. Открытие ретиноидных рецепторов, контролирующей экспрессию генов, ответственных за синтез различных функционально значимых белков, во многом объясняет разнообразие эффектов, связанных с недостатком витамина А в рационе детей и взрослых.

Клинические исследования продемонстрировали, что недостаток витамина А в питании детей достоверно увеличивает риск инфекционной заболеваемости и летальности, а дополнительное включение витамина А в рацион снижает этот риск [17].

Дефицит витамина А нарушает иммунную функцию слизистых оболочек вследствие потери ресничек эпителия дыхательных путей, нарушения структуры ворсинок желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), нарушения функции бокаловидных клеток со снижением продукции муцина в респираторном, желудочно-кишечном и урогенитальном отделах, сквамозной метаплазии эпителия и нарушения кератинизации в респираторном и урогенитальном отделах, нарушения целостности кишечника, нарушения ассоциированной со слизистой оболочкой иммунной функции ЖКТ.

Недостаток витамина А снижает число циркулирующих клеток-киллеров и нарушает их цитолитическую активность, а также функцию нейтрофилов, изменяет соотношение Th1/Th2 лимфоцитов [18]. В экспериментальных исследованиях было показано, что при дефиците витамина А снижается продукция антител на Т-лимфоцит-зависимые антигены, причем эти нарушения не связаны с дефектами в функции В-клеток, а скорее являются следствием увеличения продукции Th2-клеток, которые не дают нужных сигналов инициации продукции антител В-клетками [19, 20].

Есть данные о том, что ретиноиды играют важную роль в дифференциации и активности клеток линии макрофаги/моноциты. Ретиноидные рецепторы участвуют в процессах созревания дендритных клеток, которые в настоящее время считаются основными инициаторами иммунного ответа на ранних этапах развития [19].

Клинические исследования показывают, что обогащение рациона детей витамином А снижает заболеваемость детей корью, ОРВИ, диареей, малярией.

Аргинин является условно незаменимой аминокислотой для новорожденных, так как синтез этой аминокислоты недостаточен для удовлетворения потребностей быстро растущего организма. Аргинин становится незаменимым также в период метаболического стресса при тяжелых состояниях — травмах, хирургическом вмешательстве, онкологических заболеваниях, сепсисе. За последние 15 лет появилась целая серия научных исследований, доказывающих участие аргинина в нормальном функционировании иммунной системы в качестве основного источника оксида азота (NO) [21]. NO синтезируется из аргини-

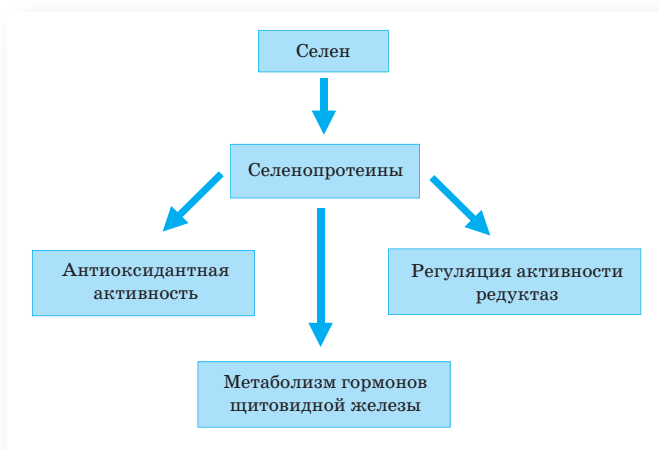


Рис. 1. Механизмы влияния дефицита селена на иммунный статус.

на под воздействием оксид-синтазы с образованием в качестве побочного продукта цитруллина. NO играет ключевую роль в целом ряде важных биологических процессов, включающих контроль за эндокринной и экзокринной секрецией, деятельностью сердечно-сосудистой, репродуктивной, иммунной и других систем организма. Высокий уровень NO продуцируется при активации врожденной иммунной системы. NO обладает цитотоксическими свойствами и продуцируется макрофагами в ответ на выброс цитокинов Th1-клетками (интерфероны, ФНО α) и как реакция на внедрение грамотрицательной флоры, содержащей липосахариды. Нарушение продукции NO увеличивает чувствительность к вирусным, бактериальным, грибковым инфекциям и инвазии гельминтов. Механизм цитотоксического действия NO является сложным многофакторным и включает следующие звенья: ингибирование синтеза ДНК, инактивация митохондрий, лизис клеточной стенки, нарушение клеточного цикла, индукция апоптоза.

Кроме того, NO может взаимодействовать с супероксидом и формировать пероксинитрит — мощный окисляющий агент, способный вызывать повреждение и смерть клетки.

Экспериментальные исследования на лабораторных животных позволили выявить повышение активности iNO-синтазы в ответ на поступление в организм липополисахаридов микробной стенки. Клинические исследования у больных в отделении абдоминальной хирургии показали, что при добавлении аргинина в рацион увеличивался уровень аргинина в плазме, увеличивалось число циркулирующих CD+ клеток и быстрее удавалось достичь положительно азотистого баланса [18].

Эндогенная продукция NO является жизненно важной для новорожденного ребенка, так как позволяет снизить резистентность легочных сосудов, которая обычно развивается сразу после рождения [22]. У младенцев с персистирующей легочной резистентностью обнаруживают достоверное снижение уровня аргинина в плазме крови [23]. В экспериментальных исследованиях было установлено, что поступление аргинина с питанием является важным фактором, регулирующим эндогенный синтез аргинина у новорожденных [24].

Нуклеотиды — это структурные единицы нуклеиновых кислот, состоящие из азотистых оснований, рибозы (дезоксирибозы) и фосфатов. ГМ содержит рибонуклеотиды. Дискуссии о возможном влиянии нуклеотидов на иммунитет грудного ребенка продолжаются на протяжении последнего десятилетия. Не требует дополнительных доказательств тот факт, что дети, получающие грудное вскармливание, более защищены от инфекционных заболеваний по сравнению с детьми, получающими искусственное вскармливание. Одним из возможных элементов защиты считаются нуклеотиды ГМ. В экспериментальных исследованиях было показано, что добавление нуклеотидов в рацион животных влияет на гумо-

ральный и клеточный иммунитет [25]. Есть данные, позволяющие считать, что нуклеотиды улучшают иммунный ответ у грудных детей с нарушенным нутритивным статусом [26]. Одно из последних крупных рандомизированных исследований влияния нуклеотидов на иммунный статус младенца показало, что включение нуклеотидов в рацион повышает продукцию антител в ответ на вакцинацию детей (АКДС, полиомиелит) в возрасте 2, 6, 7 и 12 месяцев. В этой работе было продемонстрировано, что ответ на вакцинацию детей, получавших смеси с нуклеотидами, был близок к ответу детей, получавших ГМ, и с высокой степенью достоверности отличался от реакции детей, получавших стандартные смеси [27]. Использование смеси, обогащенной нуклеотидами, у детей с рождения до 12-месячного возраста позволило выявить влияние нуклеотидов на фенотип и распределение субпопуляций клеток иммунной системы и их функцию. Известно, что признаками созревания и естественного развития иммунной системы у грудных детей является снижение процентного содержания незрелых (наивных) Т-лимфоцитов и увеличение содержания клеток памяти (М) и эффекторных (Е) Т-лимфоцитов. Это необходимо для обеспечения нормального иммунного ответа на вакцинацию и инвазию патогенов. По данным [27], в группе детей первого года жизни, получавших смесь с нуклеотидами, наблюдалось более высокое содержание зрелых Т-лимфоцитов (CD45RO+CD4+), причем количество М/Е Т-лимфоцитов выросло на 44%, как и в группе детей, получавших ГМ, и было достоверно выше по сравнению с детьми, получавшими небогащенную нуклеотидами смесь. Интересно отметить, что действие питания с включением нуклеотидов не ограничивалось только влиянием на Т-лимфоциты, но и увеличило у детей количество зрелых клеток-киллеров в таком же соотношении, как и у детей, получавших ГМ [28]. Можно считать, что обогащение детских смесей нуклеотидами является фактором, способствующим адекватному созреванию иммунной системы у детей первого года жизни.

Полиненасыщенные жирные кислоты. В последние годы большое внимание исследователей привлекают работы, позволяющие показать влияние рационов с различным жирнокислотным составом на иммунный статус и резистентность к различным заболеваниям. Считается, что такие заболевания, как атеросклероз, онкологические и др., тесным образом связаны с иммунным статусом человека, в частности, с избыточной воспалительной реакцией клеток иммунной системы. По мнению некоторых исследователей, липиды, поступающие с питанием, являются ключевым регулятором функции иммунной системы [29]. Так, экспериментальные исследования показали, что кормление лабораторных животных (крыс) в период беременности и лактации маслами с различным содержанием омега-3 и омега-6 жирных (кукурузное масло или рыбий жир) кислот влияет на резистентность крысят к стрептококковой инфек-

ции (стрептококк группы В вводили в возрасте 7 дней), при этом летальность крысят из омега-3 группы была достоверно ниже по сравнению с летальностью крысят омега-6 группы (рис.2) [30].

Известно, что определяющую роль в модуляции функции иммунной системы играют полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), относящиеся к омега-3 и омега-6 группам, точнее — длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты (ДПНЖК). Экспериментальные и клинические исследования влияния ДПНЖК на иммунитет показали, что включение в рацион рыбьего жира, содержащего преимущественно ДПНЖК омега-3 группы, приводит к снижению продукции провоспалительных цитокинов, что может быть важным при заболеваниях, сопровождающихся избыточной продукцией этих медиаторов [31].

Особое внимание ДПНЖК привлекают педиатров и нутрициологов, так как есть предположение, что возможности синтеза ДПНЖК у детей грудного возраста снижены, поэтому, даже при наличии достаточного уровня предшественников ДПНЖК в рационе, у ребенка может наблюдаться дефицит их метаболитов: омега-3 — докозагексаеновой жирной кислоты (DHA) и омега-6 — арахидоновой жирной кислоты (ARA), причем чаще выявляется дефицит DHA, синтез которого менее активен, чем синтез ARA.

Существует несколько гипотез, объясняющих с разных позиций механизм влияния ДПНЖК на иммунный ответ организма. ДПНЖК являются структурными компонентами фосфолипидов клеточных мембран. Повышение уровня DHA или ARA в рацио-

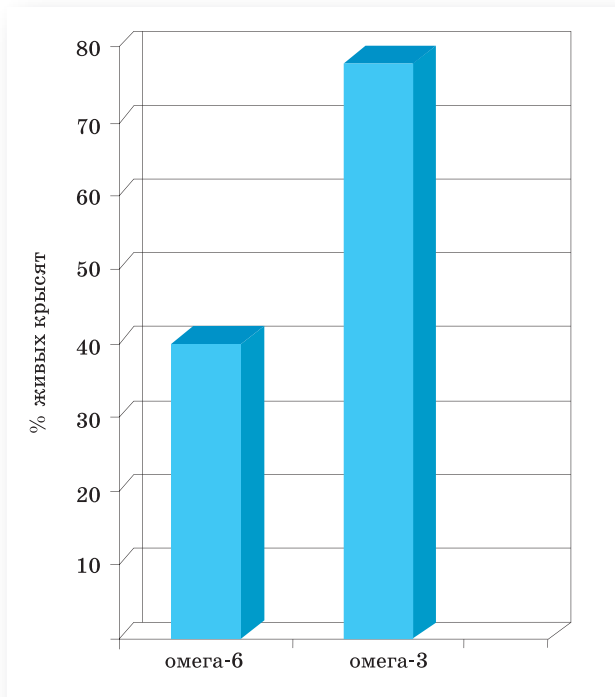


Рис. 2. Результаты экспериментального исследования влияния питания матери на резистентность к инфекциям новорожденного (пояснения в тексте). * по данным J. Rayon et al., 1997 [30].

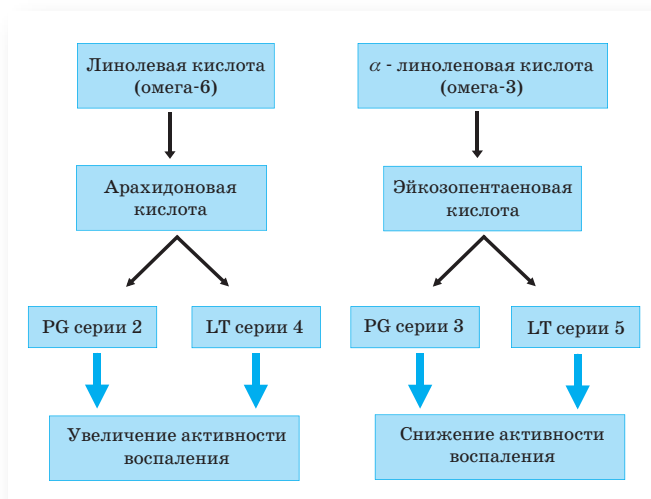


Рис. 3. ПНЖК омега-3 и омега-6 групп — предшественники разных групп эйкозаноидов*. * по данным P. Calder, 1998 [18].

не сопровождается повышением их содержания в мембранах клеток иммунной системы, что влияет на функцию клетки, в частности «текучесть» мембран, строение иммунологических синапсов, рецепторную активность. Увеличение количества омега-3 жирных кислот в мембране изменяет расположение белков-рецепторов в иммунологических синапсах и проводимость сигналов через мембрану лимфоцитов и, таким образом, меняется продукция цитокинов, снижается активность клеток-киллеров и активность пролиферации лимфоцитов [32].

Важным, возможно, определяющим механизмом действия омега-3 жирных кислот является продукция разных групп эйкозаноидов. Установлено, что омега-3 и омега-6 ДПНЖК являются субстратом для циклооксигеназ, участвующих в продукции эйкозаноидов, более того омега-3 жирные кислоты подавляют активность циклооксигеназы и, таким образом, ингибируют продукцию эйкозаноидов из арахидоновой жирной кислоты [18]. Более высокий уровень омега-3 жирных кислот в мембранах клеток снижает продукцию провоспалительных эйкозаноидов (PGE₂, LTB₄, TXA₂) из омега-6 и увеличивает продукцию эйкозаноидов из омега-3 жирных кислот (PGE₃, LTB₅). Важно отметить, что эйкозаноиды, происходящие из омега-3 жирных кислот, препятствуют действию провоспалительных омега-6 эйкозаноидов или имеют аналогичное, но намного менее сильное действие [33]. Однако взаимодействие эйкозаноидов может быть более сложным, так как, например, PGE₂ и LTB₄ ингибируют пролиферацию лимфоцитов, но обладают в некоторых ситуациях противоположным действием: LTB₄ усиливает активность клеток-киллеров и продукцию цитокинов лимфоцитами (рис.3).

Еще одним возможным механизмом влияния омега-3 жирных кислот на иммунный ответ является изменение экспрессии генов. Изменения экспрес-

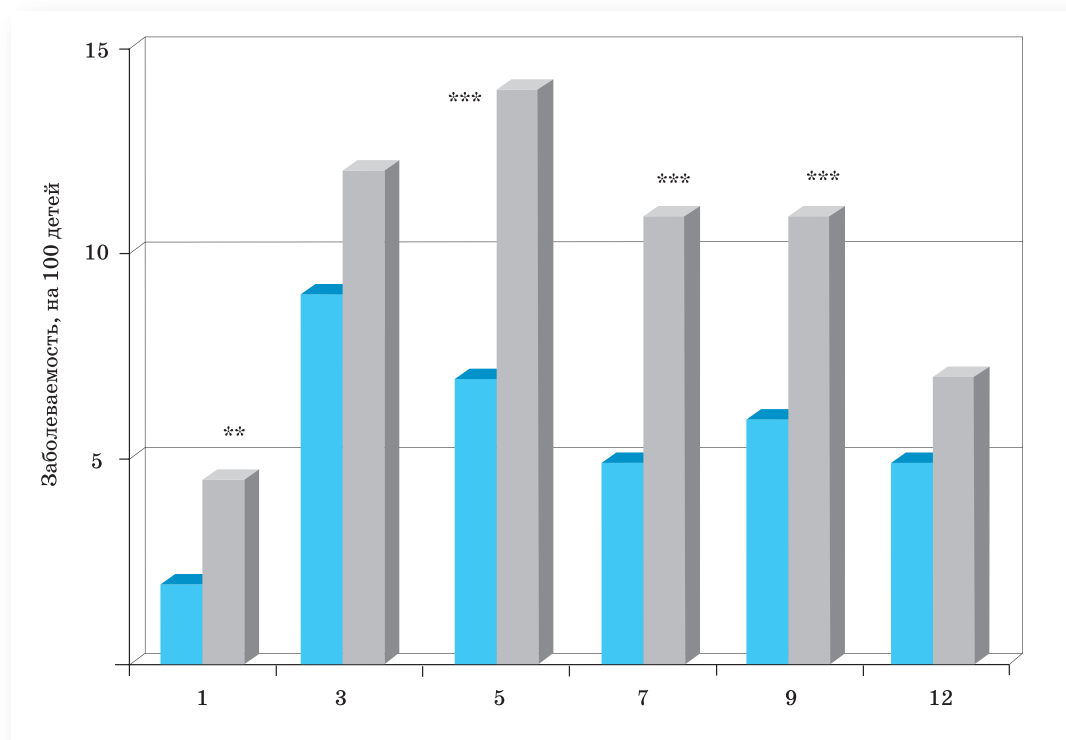


Рис. 4. Заболеваемость острыми респираторными инфекциями детей на 1-м году жизни, получающих различные смеси*.

1-й столбик — смеси, обогащенные ДНА; 2-й столбик — стандартные смеси; * по данным N. Pastor, 2005; ** $p < 0,029$; *** $p < 0,005$.

сии генов, индуцированные омега-3 жирными кислотами, являются, по-видимому, результатом влияния жирных кислот на факторы транскрипции, известные как PPAR (perixosome proliferator-activated receptors). Известно, что активация PPAR может ингибировать активность макрофагов и продукцию ФНО α , ИЛ1 и ИЛ6, а также активность NO-синтазы [34]. Использование в рационе детей первого года жизни смесей, обогащенных ДНА, показало достоверное снижение заболеваемости острыми респираторными инфекциями по сравнению с детьми, получавшими стандартные смеси (рис. 4).

Таким образом, в настоящее время появилась реальная возможность способствовать развитию и укреплению иммунного статуса ребенка первого года жизни с помощью правильно подобранного питания. Научные данные свидетельствуют о том, что современная детская смесь должна включать в свой состав ДПНЖК (ДНА и АРА), синтез которых затруднен у детей первого года жизни, и содержать весь набор микронутриентов, обеспечивающих адекватный иммунный ответ и оптимальное функционирование иммунной системы на протяжении первого года жизни.

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatrjournal.ru> № 2/2006, приложение № 7.

О.К. Нетребенко, Л.А. Щеплягина

1. Levy J. // Nutrition. — 1998. — Vol. 14. — P. 641—647.
2. Grimble R.F. // Nutr. Res. — 1998. — Vol. 18. — P. 1297—1317.
3. Grimble R.F. // Curr. Opin. Crit. Care. — 1999. — Vol. 2. — P. 260—266.
4. Herschko C. // Iron Nutr. Health Dis. — 1996. — Vol. 22. — P. 231—238.
5. Beard J.L. // J. Nutr. — 2001. — Vol. 131. — S. 568—580.
6. Hallquist N.A., McNeil L.K., Lockwood J.F., Sherman A.R. // Am. J. Clin. Nutr. — 1992. — Vol. 55. — P. 741—746.
7. Spear A.T., Sherman A.R. // J. Nutr. — 1992. — Vol. 122. — P. 46—55.
8. Shankar A, Prasad A. // Am. J. Clin. Nutr. — 1998. — Vol. 68. — Suppl. — 447—463 S.
9. Zalewski P. // J. Nutr. Immun. — 1996. — Vol. 4. — P. 39—80.
10. Mocchegiani E., Vecchia S., Ancarani F. et al. // Int. J. Immunopharm. — 1995. — Vol. 17. — P. 703—718.
11. Hadden J. // Int. J. Immunopharm. — 1992. — Vol. 14. — P. 345—352.
12. Rink L., Kirchner H. // J. Nutr. — 2000. — Vol. 130. — 1407 S—1411 S.
13. Ibs K.-H., Rink L. // J. Nutr. — 2003. — Vol. 133. — 1452 S—1456 S.
14. Compton M., Cidlowski J. // Trends Endocrin. Metab. — 1992. — Vol. 3. — P. 17—23.
15. Fraker P.J., King L.E., Laakko T. et al. // J. Nutr. — 2000. — Vol. 130. — 1399 S—1406 S.
16. Arthur J.R., McKenzie R.C., Beckett G.J. // J. Nutr. — 2003. — Vol. 133. — 1457 S—1459 S.
17. Sommer A. // J. Infect. Dis. — 1993. — Vol. 167. — P. 1003—1007.
18. Calder P. // BMJ. — 1998. — Vol. 327. — P. 117—118.
19. Geissmann F., Revy P., Brousse N. et al. // J. Experim. Medicine. — 2003. — Vol. 198. — P. 623—634.
20. Hoag K.A., Nashold F.E., Goverman J. et al. // J. Nutr. — 2002. — Vol. 132. — P. 3736—3739.
21. Monaco S., Higgs A. // The New Engl. J. Medicine. — 1993. — Vol. 329. — P. 2002—2012.
22. Wu G., Flinn N.E., Flinn S.F. et al. // J. Nutr. — 1999. — Vol. 129. — P. 1347—1354.
23. Pearson D., Dawling S., Walsh W. et al. // The New Engl. J. of Medicine. — 2001. — Vol. 344. — P. 1832—1838.
24. Wilkinson D.L., Bertolo R.F., Brunton J.A. et al. // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 287. — E454—E462.
25. Jyonouchi H., Sun S., Winship T. et al. // Nutrition. — 2000. — Vol. 131. — P. 442—446.
26. Pickering L.K., Granoff D.M., Erickson J.R. et al. // Pediatrics. — 1998. — Vol. 101. — P. 242—249.
27. Schaller J.P., Kuchan M.J., Thomas D.L. et al. // Ped. Res. — 2004. — Vol. 56. — P. 883—890.
28. Buck R.H., Thomas D.L., Winship T.R. et al. // Ped. Res. — 2004. — Vol. 56. — P. 891—900.
29. Cunningham-Rundles S. // Am. J. Clin. Nutr. — 2003. — Vol. 77. — P. 1096—1097.
30. Rayon J., Carver J., Wyble L. et al. // J. of Nutr. — 1997. — Vol. 127, № 10. — P. 1989—1992.
31. McCowen K., Bistran B. // AJCN. — 2003. — Vol. 77. — P. 764—770.
32. Fan Y., McMurray D.N., Ly L.H. et al. // J. Nutr. — 2003. — Vol. 133. — P. 1913—1920.
33. Hwang D. // FASEB J. — 1989. — Vol. 3. — P. 2052—2061.
34. Murakami K., Idle T., Suzuki M. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1999. — Vol. 260. — P. 609—613.