

УДК 577.1:612.017: 616-053.2

**Концентрации витамина D, общего IgE,
цитокинов и спектр жирных кислот
в пуповинной крови у новорожденных
от матерей с наличием в анамнезе
клинических проявлений
атопического дерматита**

**С.Ю.Терещенко^{а*}, Е.И. Прахин^{а,б},
И.А.Новицкий^{а,б}, В.Б. Цхай^б,
М.И. Гладышев^{в,г}, Н.Н. Сущик^{в,г}, Г.С. Калачева^в,
Н.А. Шакина^д, И.В. Исаков^д, Н.Н. Горбачева^{а*}**

^а НИИ Медицинских проблем Севера СО РАМН,
660022, г. Красноярск, ул. П.Железняк 3г;

^б Красноярский государственный медицинский университет,
660022, г. Красноярск, ул. П.Железняк 1;

^в Институт биофизики СО РАН,
660036, г. Красноярск, Академгородок, стр.50;

^г Сибирский федеральный университет,
660041, Красноярск, пр. Свободный, 79;

^д Краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД
и другими инфекционными заболеваниями,
660049, г. Красноярск, ул. К. Маркса, 45 1

Received 3.12.2010, received in revised form 10.12.2010, accepted 17.12.2010

В настоящее время существует гипотеза врожденного нарушения метаболизма полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) и витамина D, играющих роль в патогенезе atopического дерматита (АД). С другой стороны, наличие признаков atopии у матери рассматривается как важнейший предиктор формирования аллергических болезней у ребенка. Однако влияет ли этот фактор на баланс Th1/Th2 лимфоцитов, концентрацию витамина D и спектр ПНЖК уже к моменту рождения ребенка? С помощью проточной цитофлюориметрии и ИФА нами изучены концентрации IFN γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF α , TNF β , IL-13, IL-18, IP-10, общего IgE и витамина D в пуповинной крови новорожденных. Кроме того, у этих же новорожденных исследован спектр ПНЖК эритроцитов пуповинной крови (определение методом масс-спектрометрии). Включенные в обследование новорожденные были разделены на две группы – с отсутствием (n=29) и наличием (n=19) анамнестических указаний на наличие клинических проявлений АД у их матерей. Выявлено, что у новорожденных

* Corresponding author E-mail address: legise@mail.ru

¹ © Siberian Federal University. All rights reserved

от матерей с наличием АД были снижены концентрации IL-13, IL-18 в пуповинной крови и процентное содержание гамма-линоленовой кислоты (ГЛК). Таким образом, наличие в анамнезе у матери новорожденного АД влияет на продукцию IL-13, IL-18 и ГЛК уже к моменту рождения ребенка, что высоковероятно свидетельствует о генетической природе найденных изменений и может быть использовано в качестве ранних маркеров предрасположенности к формированию АД.

Ключевые слова: новорожденный, пуповинная кровь, цитокины, витамин D, жирные кислоты, мембраны эритроцитов, атопический дерматит.

Драматический рост распространенности аллергических заболеваний (атопического дерматита (АД), бронхиальной астмы, поллиноза, аллергического ринита), зарегистрированный во многих странах за последние десятилетия, с полным основанием позволяет говорить о «пандемии аллергии». Недавние сообщения о стабилизации такого роста в некоторых странах дают надежду на возможность достижения плато кривой распространенности. Однако распространенность этих заболеваний, особенно в детской популяции, остается чрезвычайно высокой, а возможности первичной профилактики – крайне ограниченными.

Максимально раннее (в идеале пре- и перинатальное) формирование диспансерных групп с высоким донозологическим риском развития широко распространенных аллергических заболеваний у детей крайне необходимо для своевременного и рационального использования методов первичной и вторичной профилактики – диетических мероприятий, создания гипоаллергенного быта и индивидуальных программ вакцинации. В последние годы в ряде стран предпринимаются активные попытки внедрения подобных программ: Canadian Childhood Asthma Primary Prevention Study (Chan-Yeung et al., 2005), German Infant Nutritional Intervention Study (von Berg et al., 2003), Childhood Asthma Prevention Study (Peat et al., 2004).

Общей проблемой внедрения программ первичной профилактики аллергических за-

болеваний у детей является отсутствие надежных лабораторных маркеров оценки риска формирования атопии в момент рождения ребенка, в то время как очевидно, что максимальная эффективность превентивных мероприятий может быть реализована в группах максимального риска и в наиболее ранний период жизни.

Исследование пуповинной крови для выделения группы детей с высоким риском формирования атопии используется в последнее время достаточно широко, в большей части таких работ в качестве маркерного предиктора использован уровень IgE (Lopez et al., 2002; Van Bever, 2002) и уровень плазменных цитокинов (Lohmann et al., 2002; Ohshima et al., 2002). Так, например, была выявлена взаимосвязь между сенсibilизацией матери и уровнем активированной продукции интерферона- γ и IL-13 в пуповинной крови их детей (Kopp et al., 2001), более низким уровнем IgE пуповинной крови у детей от матерей с большим количеством детей (Karman et al., 2001), повышением плазменного отношения IL-4/интерферон- γ у детей с семейным анамнезом по атопии (Gabrielsson et al., 2001).

Последние исследования показывают, что дефицит витамина D связан с высоким риском формирования аллергических заболеваний у детей, хотя точные иммунологические механизмы такого влияния остаются неизвестными (Litonjua, 2009). Эксперты указывают на высокую потенциальную роль восполнения дефицита витамина D в программах

профилактики атопических заболеваний. В то же время показания для такого восполнения неизвестны, неизученной остается связь концентрации витамина D с положительным семейным анамнезом по атопии.

Целый ряд недавно проведенных исследований, основанных на гипотезе связи метаболизма полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) с патогенезом аллергических заболеваний, показал прямой клинический эффект использования жирных кислот ряда ω -3 во время беременности и лактации на проявление атопического дерматита грудного ребенка (Furuhjelm et al., 2009). Предполагается, что эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты, обладая иммуномодулирующим и противовоспалительным потенциалом, защищают организм ребенка от формирования аллергических заболеваний. Другими исследованиями показан положительный эффект как ω -3, так и ω -6 ПНЖК в отношении их способности активировать синтез интерферона у новорожденных (Gold et al., 2006). Однако исследования содержания ПНЖК в пуповинной крови в связи с цитокиновым статусом и оценка их роли в качестве маркера риска аллергических болезней до настоящего времени не проведены.

Важнейшим анамнестическим маркером риска формирования атопического фенотипа является установленный факт наличия атопии и атопических заболеваний у ближайших родственников ребенка, особенно у его матери. Поэтому значительный интерес представляет оценка связи плазменных концентраций цитокинов, характеризующих баланс Th1/Th2 лимфоцитов, витамина D и спектра жирных кислот в клеточных мембранах пуповинной крови новорожденных с наличием атопического дерматита у их матерей.

Целью нашей работы было исследование связи плазменной концентрации цито-

кинов, характеризующих Th1/Th2 баланс (IFN γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF α , TNF β , IL-13, IL-18, IFN γ -индуцибельного протеина 10), общего IgE, витамина D, а также количественного содержания полиненасыщенных жирных кислот в мембранах эритроцитов пуповинной крови новорожденных с анамнестическими указаниями на наличие атопического дерматита у их матерей.

Материалы и методы

Для исследования проведен забор пуповинной крови у 48 новорожденных в родильном доме № 5 г. Красноярск, сделана ее первичная обработка и консервация. На всех новорожденных заполнена специально разработанная анкета опроса матерей с получением «информированного согласия» на забор пуповинной крови. В соответствии с ответом на вопрос № 56 анкеты включенные в обследование новорожденные были разделены на две группы – с отсутствием (n=29) и наличием (n=19) анамнестических указаний на наличие клинических проявлений атопического дерматита у их матерей.

В пуповинной крови исследованы:

- концентрации 11 цитокинов, характеризующих Th1/Th2 баланс (IFN γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF α , TNF β , на цитофлюориметре FACSCalibur, «Becton Dickinson», USA);
- концентрации общего IgE, IFN γ -индуцибельного протеина 10 (IP-10), IL-13, IL-18 методом иммуноферментного анализа;
- концентрация витамина D методом ферментативно-усиленной хемилюминесценции, автоматический анализатор Immulite 2000, Siemens Healthcare Diagnostics Inc, USA;

- концентрации жирных кислот (от 12:0 до 24:1ω9) в эритроцитарной массе пуповинной крови (хроматография жирных кислот с масс-спектрометрической детекцией, 6890/5975C, Agilent Technologies, USA).

Данные представлены в виде медиана (25-75 % квартили). Статистическую значимость различий количественных признаков анализировали с помощью критерия Манна-Уитни (U).

Результаты и обсуждение

Проведенный анализ показал отсутствие статистически значимых различий в содержании 11 цитокинов, характеризующих Th1/Th2 баланс (IFN γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF α , TNF β), IFN γ -индуцибельного протеина 10 (IP-10), концентрации общего IgE и концентрации витамина D в группах новорожденных с наличием и отсутствием указаний на имеющиеся у их матерей в анамнезе клинические проявления atopического дерматита.

В то же время нами найдены статистические различия в плазменных концентрациях IL-13 и IL-18 в группах сравнения (рис. 1 и 2). Как следует из представленных на рис. 1 и 2 данных, выявлено отчетливое снижение концентраций IL-13 и IL-18 в плазме крови новорожденных от матерей с наличием в анамнезе клинических проявлений atopического дерматита.

IL-13 – цитокин, способный угнетать функции макрофагов, образуется в Т-клетках CD4⁺, CD8⁺, в нейтрофилах и некоторых неиммунных клетках. Считается, что благодаря своей способности индуцировать синтез IgE и ремоделировать дыхательные пути, IL-13 способствует развитию бронхиальной астмы и при этом препятствует развитию хронической обструктивной болезни легких (Barnes,

2008). В настоящее время у больных с бронхиальной астмой проходят клинические испытания моноклиальные антитела, блокирующие IL-13.

Данные о содержании IL-13 в пуповинной крови и перспективы его использования для прогноза развития atopического заболевания противоречивы. Так, выявлено снижение продукции IL-13 у детей от родителей с atopическими заболеваниями, что полностью подтверждается нашими данными (Williams et al., 2000). Другие авторы показали повышение уровня этого цитокина в пуповинной крови у детей с предрасположенностью к atopии (Kopp et al., 2001). Мы считаем, что, несмотря на установленное снижение IL-13 у детей с наследственной предрасположенностью к формированию atopического дерматита, необходимы дополнительные исследования для выявления его возможной прогностической роли.

Иная ситуация складывается при анализе роли IL-18 в качестве объективного маркера atopической предрасположенности. IL-18 – регуляторный цитокин, схож с цитокинами семейства IL-1 (по структуре, характеру рецепции, способу проведения сигнала, по противовоспалительным свойствам), а также с IL-12. Основные эффекты IL-18 направлены на стимуляцию продукции таких цитокинов, как IFN γ , ФНО α , IL-1 β , а также молекул адгезии и факторов, стимулирующих апоптоз. Ингибирует активность клеток Th2 типа. Вероятно, IL-18 является ключевым цитокином, индуцирующим и поддерживающим ответную реакцию лимфоцитов Th1 типа.

Многочисленными исследованиями показана защитная роль IL-18 в механизмах развития atopических заболеваний. Реализуется эта функция, прежде всего, за счет ярко выраженной способности IL-18 индуцировать синтез интерферона- γ . Учитывая

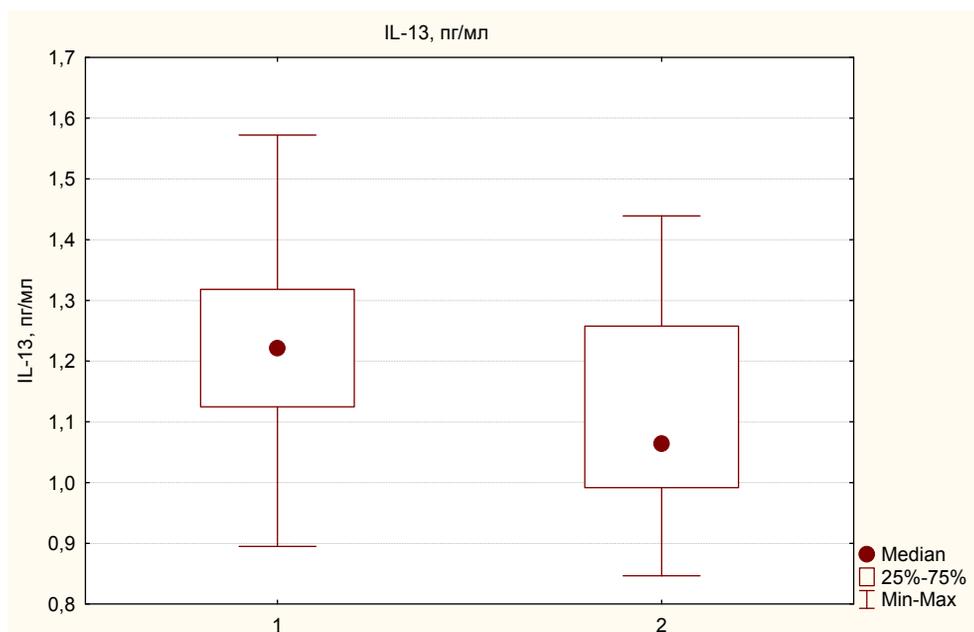


Рис. 1. Концентрация IL-13 в плазме пуповинной крови новорожденных: 1 – группа новорожденных с отсутствием в анамнезе клинических проявлений атопического дерматита у их матерей; 2 – группа новорожденных с наличием в анамнезе клинических проявлений атопического дерматита у их матерей, $p=0,02$

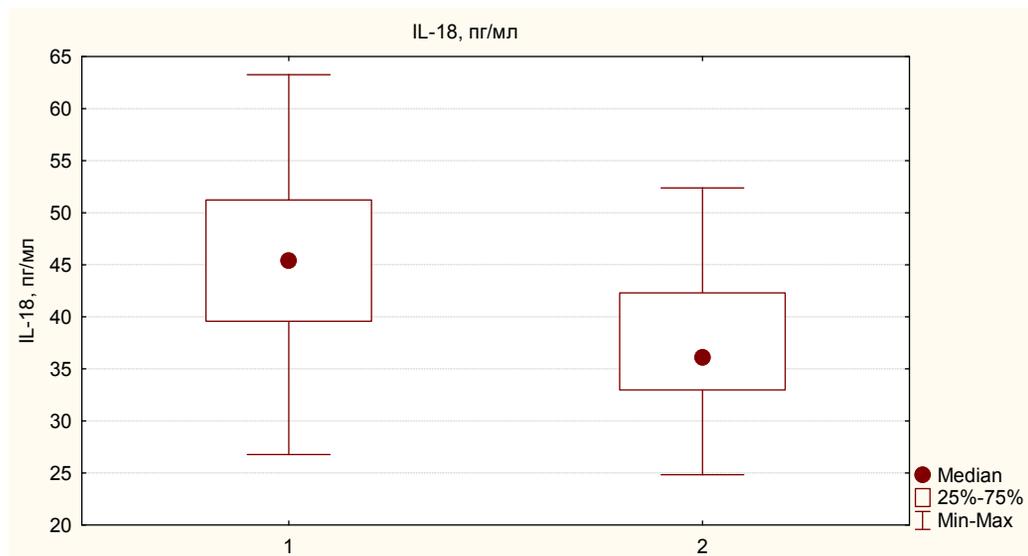


Рис. 2. Концентрация IL-18 в плазме пуповинной крови новорожденных: 1 – группа новорожденных с отсутствием в анамнезе клинических проявлений атопического дерматита у их матерей; 2 – группа новорожденных с наличием в анамнезе клинических проявлений атопического дерматита у их матерей, $p=0,003$

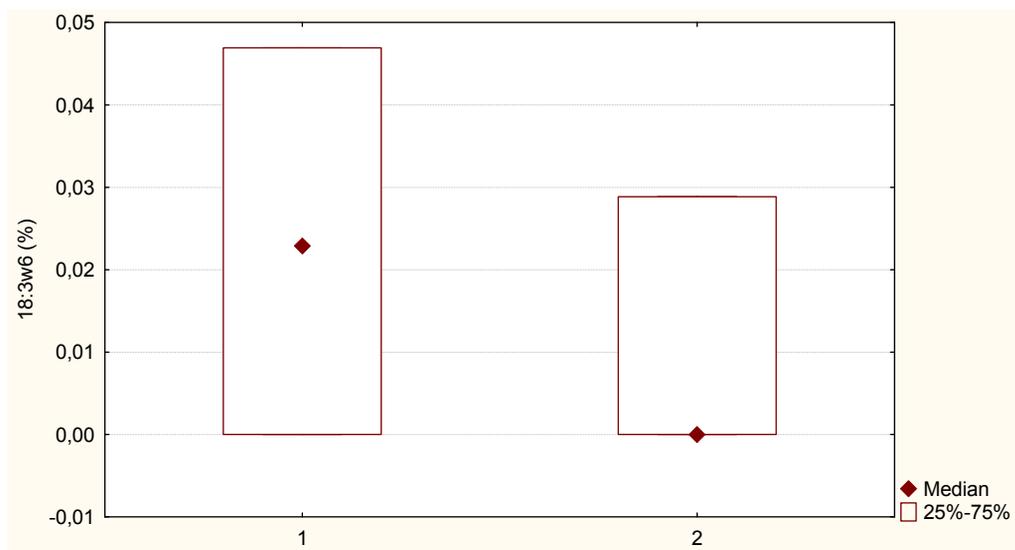


Рис. 3. Процентное содержание гамма-линоленовой кислоты (% от суммы ЖК) в мембранах эритроцитов пуповинной крови новорожденных: 1 – группа новорожденных с отсутствием в анамнезе клинических проявлений атопического дерматита у их матерей; 2 – группа новорожденных с наличием в анамнезе клинических проявлений атопического дерматита у их матерей, $p=0,1$

установленную нами в 1-летнем проспективном наблюдении когорты новорожденных важную роль определения количества интерферон- γ -продуцирующих клеток пуповинной крови для оценки риска развития атопического дерматита у детей грудного возраста, мы считаем, что в качестве дополнительного маркера риска целесообразно использовать плазменную концентрацию IL-18 в пуповинной крови. При снижении его уровня ниже 34 пг/мл (граница 25-го квартиля в нашей выборке) риск формирования атопического заболевания следует признавать высоким, особенно при сочетании такого снижения со снижением количества интерферон- γ -продуцирующих клеток пуповинной крови.

При анализе спектра жирных кислот мембран эритроцитов новорожденных с наличием и отсутствием в анамнезе клинических проявлений атопического дерматита у их матерей нами выявлено снижение процентного содержания только двух жирных кислот в группе детей с наличием дерматита

у их матерей – изопентадекановой ($p=0,025$) и γ -линоленовой ($p=0,1$).

Особого внимания, на наш взгляд, заслуживает выявленный нами факт снижения γ -линоленовой кислоты в мембранах эритроцитов новорожденных с наследственной отягощенностью по атопическому дерматиту (рис. 3).

Поскольку снижение относительного содержания γ -линоленовой кислоты зарегистрировано у новорожденных без каких-либо проявлений атопического дерматита на момент обследования, регистрация такого снижения, с одной стороны, высоковероятно свидетельствует о наследуемом характере дефицита (который вполне может служить целью фармакологической коррекции), а с другой – обуславливает возможность использования данного параметра для объективного и максимально раннего определения риска формирования атопического дерматита у конкретного ребенка. Для выявления нормативных границ уровня γ -линоленовой кислоты, с высокой вероятностью свидетельствующих

о высоком риске развития атопического дерматита, необходимо проведение специально спланированного проспективного наблюдения когорты новорожденных.

Еще в 1929-1930 гг. G.O. Burg и M.M. Burg впервые описали неизвестное тогда дефицитное состояние у крыс, вызванное исключением из диеты ПНЖК. Дефицит эссенциальных ПНЖК приводил к формированию сухости, чешуйчатости, покраснению и экзематизации кожи. Дальнейшие исследования показали, что такой дефицит приводит к повышению пролиферативной активности эпидермальных клеток, выраженному снижению способности кожи задерживать воду, повышению метаболической активности и появлению аномальных кератиноцитов, значительному повышению образования эфиров холестерина.

Позднее было установлено, что пищевой дефицит ПНЖК у человека (грудных детей с несбалансированным вскармливанием и взрослых с мальабсорбцией жиров) вызывает формирование изменений кожи, идентичных ранее описанным для животных (крыс и морских свинок). В 1958 г. А.Е. Hansen с соавт. предположили, что, поскольку поражения кожи при дефиците ПНЖК очень напоминают таковые при атопическом дерматите (АД), мультифакториальный патогенез этого заболевания вполне может включать дефект обмена жирных кислот (Hansen et al., 1958). Эта гипотеза нашла свое подтверждение в многочисленных исследованиях (особенно после внедрения метода газожидкостной хроматографии), выявивших, что при АД в плазме крови и клеточных мембранах снижены концентрации метаболитов линолевой кислоты ω 6-ряда: прежде всего γ -линоленовой (18:3 ω 6) кислоты, но также и дигомолиноленовой, арахидоновой, докозопентаеновой кислот, при том, что концентрация самой линолевой кислоты была несколько повышена.

Такие изменения позволили предположить, что при АД имеется снижение активности дельта-6-десатуразы – фермента, превращающего линолевую кислоту в вышеперечисленные ω 6-ПНЖК, в том числе в γ -линоленовую. Исследования спектра ПНЖК пуповинной крови дали возможность высказать гипотезу о первичном наследуемом характере снижения активности дельта-6-десатуразы.

Попытки использования ПНЖК в лечении АД известны с 30-40-х гг. прошлого века. Хотя к тому времени еще не предполагался дефицит ПНЖК ω 6-ряда при АД, авторы, использовавшие растительные масла (например, кукурузное), богатые ω 6-ПНЖК, сообщали о положительном терапевтическом эффекте, в отличие от исследователей, применявших масла, богатые преимущественно ω 3-ПНЖК (масло трески, льняного семени). Более поздние исследования, проводившиеся в основном с начала 80-х гг., связаны с использованием масла примулы, содержащего 72 % линолевой кислоты и 9 % γ -линоленовой. Проведенный метаанализ показал наличие клинического эффекта от использования масла примулы при АД, особенно в отношении зуда (Norrobin, 2000). По нашему мнению, к настоящему времени окончательные выводы о клиническом эффекте ω 6-ПНЖК при АД делать преждевременно, учитывая опубликованные данные с отрицательными результатами. При этом следует заметить, что отсутствие клинического эффекта в некоторых исследованиях может быть связано с одновременным использованием мощных топических стероидов, модифицирующих действие ПНЖК, и применением слишком низких, субтерапевтических доз ПНЖК, не позволяющих добиться значимого улучшения.

Полученные в этом фрагменте исследовательского проекта данные полностью согласуются с результатами ранее опублико-

ванных нами работ, посвященных анализу спектра жирных кислот у детей, страдающих атопическим дерматитом к моменту исследования и в грудном возрасте.

Так, только для γ -линоленовой кислоты в мембранах эритроцитов нами была выявлена связь с тяжестью АД в виде прогрессирующего снижения. Полное отсутствие γ -линоленовой кислоты в мембранах эритроцитов выявлено у 83 % детей с тяжелым АД (SCORAD-индекс > 21), у 60 % с легким АД (SCORAD-индекс < 21) и только у 41 % здоровых детей (Терещенко и др., 2005). В плазме крови содержание γ -линоленовой кислоты не изменялось в зависимости от наличия и степени тяжести АД. Кроме того, в другом исследовании мы показали достоверное снижение γ -линоленовой кислоты клеточных мембран у здоровых детей, имевших АД в грудном возрасте, в отличие от детей, не имевших кожных аллергических проявлений в анамнезе (Терещенко и др., 2010). Подобный характер изменений γ -линоленовой кислоты в совокупности с полученными в настоящем исследовании данными высоковероятно свидетельствует о первичном, наследуемом характере обмена ω 6-ПНЖК у детей с АД, что может быть использовано в качестве маркера риска заболевания у детей грудного возраста.

Заключение

В качестве дополнительного маркера риска формирования атопического фенотипа целесообразно использовать плазмен-

ную концентрацию IL-18 в пуповинной крови. При снижении его уровня ниже 34 пг/мл риск формирования атопического заболевания следует признавать высоким, особенно при сочетании такого снижения со снижением количества интерферон- γ -продуцирующих клеток пуповинной крови. Более точное определение нормативных границ для определения риска возможно при проведении специального проспективного исследования. Возможным кандидатом на роль дополнительного маркера риска является плазменная концентрация IL-13 в пуповинной крови, что также нуждается в дополнительной верификации в перспективном исследовании.

У новорожденных с наследственной отягощенностью по атопическому дерматиту снижено относительное содержание γ -линоленовой кислоты в мембранах эритроцитов, что возможно использовать для объективного и максимально раннего выявления риска формирования атопического дерматита у конкретного ребенка. Определение нормативных границ для установления риска возможно при проведении специального проспективного исследования.

Концентрации общего IgE, витамина D, IFN γ , IL-1 β , IL-2, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF α , TNF β и IFN γ -индуцибельного протеина 10 (IP-10) в плазме крови не связаны с наследственной отягощенностью к атопическим заболеваниям и не могут служить маркерами риска формирования атопического фенотипа у детей грудного возраста.

Исследование выполнено в рамках гранта Красноярского краевого фонда поддержки научной и научно-технической деятельности.

Список литературы

- Терещенко С.Ю., Сущик Н.Н., Прахин Е.И., Калачева Г.С., Гладышев М.И., Лаптева Л.В., Терещенко В.П., Михайлов Р.Ю. (2005) Спектр жирных кислот и структурная организация мембран эритроцитов у детей с атопическим дерматитом. Вопросы детской диетологии 3 (6): 5-8.
- Терещенко С.Ю., Манчук В.Т., Прахин Е.И., Бабушкин В.А. (2010) Плазматическая мембрана клетки и атопические болезни у детей. Красноярск: ООО Версо, 205 с.
- Barnes P.J. (2008) The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. J. Clin. Invest. 118(11): 3546-3556.
- Berg A. Von, Koletzko S., Grubl A., Filipiak-Pittroff B., Wichmann H.E., Bauer C.P., Reinhardt D., Berdel D. (2003) The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: the German Infant Nutritional Intervention Study, a randomized double-blind trial. J. Allergy Clin. Immunol. 111(3): 533-540.
- Chan-Yeung M., Ferguson A., Watson W., Dimich-Ward H., Rousseau R., Lilley M., Dybuncio A., Becker A. (2005) The Canadian Childhood Asthma Primary Prevention Study: outcomes at 7 years of age. J. Allergy Clin. Immunol. 116(1): 49-55.
- Furuhjelm C., Warstedt K., Larsson J., Fredriksson M., Bottcher M.F., Falth-Magnusson K., Duchon K. (2009) Fish oil supplementation in pregnancy and lactation may decrease the risk of infant allergy. Acta Paediatr. 98(9): 1461-1467.
- Gabrielsson S., Soderlund A., Nilsson C., Lilja G., Nordlund M., Troye-Blomberg M. (2001) Influence of atopic heredity on IL-4-, IL-12- and IFN-gamma-producing cells in in vitro activated cord blood mononuclear cells. Clin. Exp. Immunol. 126(3): 390-396.
- Gold D.R., Willwerth B.M., Tantisira K.G., Finn P.W., Schaub B., Perkins D.L., Tzianabos A., Ly N.P., Schroeter C., Gibbons F., Campos H., Oken E., Gillman M.W., Palmer L.J., Ryan L.M., Weiss S.T. (2006) Associations of cord blood fatty acids with lymphocyte proliferation, IL-13, and IFN-gamma. J. Allergy Clin. Immunol. 117(4): 931-938.
- Hansen A.E., Haggard M.E., Boelsche A.N., Adam D.J., Wiese H.F. (1958) Essential fatty acids in infant nutrition. III. Clinical manifestations of linoleic acid deficiency. J. Nutr. 66(4): 565-576.
- Horrobin D.F. (2000) Essential fatty acid metabolism and its modification in atopic eczema. Am. J. Clin. Nutr. 71(1 Suppl): 367S-372S.
- Karmaus W., Arshad H., Mattes J. (2001) Does the sibling effect have its origin in utero? Investigating birth order, cord blood immunoglobulin E concentration, and allergic sensitization at age 4 years. Am. J. Epidemiol. 154(10): 909-915.
- Kopp M. V., Zehle C., Pichler J., Szepfalusi Z., Moseler M., Deichmann K., Forster J., Kuehr J. (2001) Allergen-specific T cell reactivity in cord blood: the influence of maternal cytokine production. Clin. Exp. Allergy 31(10): 1536-1543.
- Litonjua A.A. (2009) Childhood asthma may be a consequence of vitamin D deficiency. Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 9(3): 202-207.
- Lohmann T., Laue S., Nietzschmann U., Kapellen T. M., Lehmann I., Schroeder S., Paschke R., Kiess W. (2002) Reduced expression of Th1-associated chemokine receptors on peripheral blood lymphocytes at diagnosis of type 1 diabetes Diabetes 51(8): 2474-2480.

Lopez N., de Barros-Mazon S., Vilela M.M., Condino Neto A., Ribeiro J. D. (2002) Are immunoglobulin E levels associated with early wheezing? A prospective study in Brazilian infants. *Eur. Respir. J.* 20(3): 640-645.

Ohshima Y., Yasutomi M., Omata N., Yamada A., Fujisawa K., Kasuga K., Hiraoka M., Mayumi M. (2002) Dysregulation of IL-13 production by cord blood CD4+ T cells is associated with the subsequent development of atopic disease in infants. *Pediatr. Res.* 51(2): 195-200.

Peat J.K., Mihrshahi S., Kemp A.S., Marks G. B., Tovey E.R., Webb K., Mellis C.M., Leeder S.R. (2004) Three-year outcomes of dietary fatty acid modification and house dust mite reduction in the Childhood Asthma Prevention Study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 114(4): 807-813.

Tereshchenko S., Prochorenkov V., Novitzkiy I., Olkhovsky I., Shakina N., Isakov I., Vasilieva L. (2007) IgE level, CD26, CD30 expression and intracellular interferon- production by cord blood mononuclear cells as predictors of atopic dermatitis forming in infants: a one-year prospective birth cohort study. *World Allergy Organization Journal* 11: S124.

Van Bever H. P. (2002) Early events in atopy. *Eur. J. Pediatr.* 161(10): 542-546.

Williams T.J., Jones C.A., Miles E.A., Warner J.O., Warner J.A. (2000) Fetal and neonatal IL-13 production during pregnancy and at birth and subsequent development of atopic symptoms. *J. Allergy Clin. Immunol.* 105(5): 951-959.

Cord Blood Vitamin D, Total IgE, Cytokines Concentrations and Polyunsaturated Fatty Acids Spectrum in Newborns from Mothers with Atopic Dermatitis History

**Sergey Yu. Tereshchenko^a, Efim I. Prahin^{a,b},
Ivan A. Novitzkiy^{a,b}, Vitaly B. Tzhal^b,
Michail I. Gladyshev^{c,d}, Nadezhda N. Sushchik^{c,d},
Galina S. Kalachova^c, Natalya A. Shakina^e,
Igor V. Isakov^e and Natalya N. Gorbacheva^{a*}**

^a Medical Research Institute for Northern Problems,
3g Partizana Geleznyaka, Krasnoyarsk, 660022 Russia

^b Krasnoyarsk State Medical University,
1 Partizana Geleznyaka, Krasnoyarsk 660022, Russia

^c Institute of Biophysics of Siberian Branch
of Russian Academy of Sciences,
50 Akademgorodok, Krasnoyarsk, 660036 Russia

^d Siberian Federal University,
79 Svobodny pr., Krasnoyarsk, 660041 Russia

^e Krasnoyarsk Regional Centre of Prevention
and Contest against HIV and other Infections,
45 Marks str., Krasnoyarsk, 660049 Russia ¹

At the present time there is a hypothesis on the presence of congenital polyunsaturated fatty acids (PUA) and vitamin D metabolism disturbance, which plays its role in the pathogenesis of atopic dermatitis (AD). On the other hand, the maternal atopy may be considered as one of the important predictor for allergic diseases in children. However, does this factor influence on Th1/Th2 balance forming, cord blood vitamin D and PUA concentrations already on the moment of infant's birth? We used flow cytometry and ELISE techniques to study IFN γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF α , TNF β , IL-13, IL-18, IP-10, total IgE, vitamin D cord blood concentrations and mass spectrometry method to study the content of PUA in cord blood erythrocytes. These markers were studied in two newborns groups: the 1-st one is newborns from mothers without AD history (n=29) and 2-nd one is newborns from mothers with AD history (n=19). Statistical analysis was performed using the Mann-Whitney U-test. In neonates from mothers with presence AD history we found decreasing of IL-13, IL-18 cord blood concentrations and gamma-linolenic (GLA) acid percentage in cord blood erythrocytes. Thus, maternal history of AD may influence on IL-13, IL-18 and GLA production already on the moment of infant's birth which suggests genetic background and may be used as the early markers of AD predisposition.

Keywords: newborn, cord blood, cytokines, vitamin D, fatty acids, erythrocyte membranes, atopic dermatitis
