

*Павлова В. А.*

*студент 5 курс, факультет "Педиатрический"*

*ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н. И. Пирогова*

*Россия, г. Москва*

*Пономаренко Ю. А.*

*студент 5 курс, факультет "Педиатрический"*

*ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н. И. Пирогова*

*Россия, г. Москва*

*Валяев А.В.*

*студент, 5 курс, Международный факультет, специалитет «Педиатрия»*

*ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ*

*Россия, г. Москва*

*Савченко Д.В.*

*студент 5 курс, Международный факультет, специалитет «Лечебное*

*дело»*

*ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ*

*Россия, г. Москва*

## **ВЛИЯНИЕ КОФЕ НА ИММУННЫЙ ОТВЕТ**

*Аннотация: Кофе, широко употребляемый напиток, показал пользу для здоровья человека, но ему не хватает достаточных основных и клинических доказательств для полного понимания его последствий и механизмов. Здесь мы провели поперечное наблюдательное исследование потребления кофе и 1-месячное клиническое исследование на людях. Мы обнаружили, что потребление кофе значительно изменило иммунную систему и метаболизм, включая снижение уровня воспалительных факторов и снижение частоты пожилых Т-клеток. Частота старения Т-клеток и*

уровни фенотипа, связанного со старением, были ниже как у долгосрочных потребителей кофе, так и у новых потребителей кофе, чем у субъектов, не пьющих кофе, что говорит о том, что кофе обладает антииммуносенесценционным эффектом. Кроме того, потребление кофе снизило активность сигнальных путей киназы/трансдукции сигнала и активатора транскрипции и митоген-активированных протеинкиназ и снижение системных провоспалительных уровней цитокинов. Наши результаты предоставляют новые доказательства положительного эффекта кофе, что говорит о том, что употребление кофе можно считать здоровой привычкой.

**Ключевые слова:** потребление кофе; метаболизм, связываемый с кофе; иммунное ремоделирование.

**Annotation:** Coffee, a widely consumed beverage, has shown benefits for human health but lacks sufficient basic and clinical evidence to fully understand its impacts and mechanisms. Here, we conducted a cross-sectional observational study of coffee consumption and a 1-month clinical trial in humans. We found that coffee consumption significantly reshaped the immune system and metabolism, including reduced levels of inflammatory factors and a reduced frequency of senescent T cells. The frequency of senescent T cells and the levels of the senescence-associated secretory phenotype were lower in both long-term coffee consumers and new coffee consumers than in coffee nondrinking subjects, suggesting that coffee has anti-immunosenescence effects. Moreover, coffee consumption downregulated the activities of the The Janus kinase/signal transduction and activator of transcription (JAK/STAT) and mitogen-activated protein kinases (MAPK) signaling pathways and reduced systemic proinflammatory cytokine levels. Mechanistically, coffee-associated metabolites, such as 1-methylxanthine, 3-methylxanthine, paraxanthine, and ceramide, reduced the frequency of senescent CD4<sup>+</sup>CD57<sup>+</sup> T cells in vitro. Finally, in vivo, coffee intake alleviated inflammation and immunosenescence in imiquimod-induced psoriasis-like mice. Our results provide novel evidence of the

anti-inflammatory and anti-immunosenescence effects of coffee, suggesting that coffee consumption could be considered a healthy habit.

**Key words:** anti-inflammatory, coffee consumption, coffee-related metabolism, immune remodeling.

## **Введение**

Сообщалось, что кофе оказывает благотворное влияние на здоровье человека. Тем не менее, точный механизм, с помощью которого он влияет на здоровье, остается неполным.[1] Предыдущие исследования показали, что потребление кофе снижает смертность у пациентов с воспалительными заболеваниями. [2,3] Сообщалось, что потребление  $\geq 2$  чашек кофе в день показывает снижение риска смертности на 30%. [4]

Потребление кофе показало способность снижать риск развития болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, ожирения,[5,6] и диабета 2 типа [7] из-за его противовоспалительных и антиоксидантных свойств. Он также проявляет защитный эффект от развития язвенного колита, первичного склерозирующего холангита и рассеянного склероза. [7] Кофеин может повышать уровни циклического аденозинамонофосфата для подавления секреции интерферона-гаммы и фактора некроза опухоли-альфа. Кроме того, исследование продемонстрировало, что кофеиновая кислота может снижать уровень воспалительных цитокинов, что [8] указывает на то, что потребление кофе имеет противовоспалительное действие.

Несколько исследований описали связь между потреблением кофе и иммунными клетками. Добавки кофеина уменьшают экспериментальный аллергический энцефаломиелит, уменьшая частоту и количество клеток Т-хелперов. Однако потребление чрезмерного количества сахара без кофеина усугубило воспаление в мышечной модели. [9] Экстракт кофе усиливает активность клеток-киллеров и фагоцитоз моноцитов, а также ингибирует индуцированную моноцитарную миграцию моноцитарного

хемоаттрактирующего белка. [10] Тем не менее, полный молекулярный механизм, лежащий в основе связи между потреблением кофе и ремоделированием иммунитета, остается неясным. Поэтому стоит изучить иммунологические и метаболические эффекты потребления кофе.

В этом исследовании мы проанализировали влияние потребления кофе на метаболизм и иммунный ответ, выявив потенциальные биологические механизмы, лежащие в основе ремоделирования иммунитета. Кроме того, наши результаты выявили потенциальные противовоспалительные эффекты потребления молотого кофе, предоставляя больше доказательств для лучшего понимания преимуществ кофе для здравоохранения. Несколько исследований показали, что кофе обладает противовоспалительным действием, которое может снизить уровень воспалительных цитокинов в сыворотке крови.

### **Противовоспалительное действие приема молотого кофе в течение 28 дней**

Недавнее исследование показало, что кофе с кофеином оказывает значительное влияние на ожирение, здоровье сердечно-сосудистой системы, [11] а также на острые последствия для здоровья, включая аритмию, ежедневные шаги и время сна. [12] В этом исследовании участвовали 26 человек, не употребляющих кофе, для употребления свежемолотого несладкого черного кофе в течение 28 дней (1 чашка в день, примерно 1 унция на чашку). В конечной точке исследования не наблюдалось значительных различий в массе тела участников по сравнению с их массой до начала исследования. Результаты исследования показали, что в постинтервенционный период общее время, проведенное участниками в постели, несколько увеличилось - в среднем на 5,42 мин за ночь. Однако среднее общее время сна в постинтервенционный период составило 436,3 мин за ночь (441,3 мин до вмешательства, т. е. уменьшилось примерно на 5 мин за ночь). Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что употребление кофе не оказывает существенного влияния на увеличение продолжительности сна.

## **Кофе продемонстрировал противовоспалительные и антииммуносенсибилизационные свойства *in vivo*.**

Чтобы исследовать потенциал кофе для облегчения психоподобного воспаления кожи, похожего на псориаз, мы использовали молотый кофе (130 мг/кг/день) для лечения вызванного имиквимодом воспаления кожи, похожего на псориаз, у мышей. В сравнении с контрольными группами, псориазоподобные поражения у мышей, получающих кофе, были облегчены. Кроме того, гистопатологический анализ выявил облегченное утолщение эпидермального слоя у мышей, обработанных кофе. Кроме того, на коже группы кофе-вмешательства наблюдалась снижение частоты иммунных клеток IL-4<sup>+</sup> и IFN- $\gamma$ <sup>+</sup>. Кроме того, экспрессия мРНК была ниже в коже мышей после обработки кофе.

Исследование показало, что первичные метаболиты кофе были обогащены как у привычных потребителей кофе, так и у потребителей молотого кофе. Предыдущие исследования подтвердили те же результаты, определив некоторые метаболиты как потенциальные индикаторы потребления кофе.[13] Кроме того, потребление кофе может влиять на липидный обмен. Было обнаружено, что уровень пренольных липидов, фосфатидилэтаноламина, фосфорилхолина, фосфатидилглицерина и лизопротеина значительно повышается как у привычных потребителей кофе, так и у потребителей молотого кофе. [14] В соответствии с нашими результатами, повышение уровня церамидов было тесно связано с потреблением кофе. Однако метаболиты церамидов были обогащены только в группе вмешательства молотого кофе, что может быть связано с различными типами кофе, потребляемого в этих двух группах. Наши результаты показали, что после приема кофе увеличилось количество метаболитов церамидов. [15] Метаболиты церамида повышают экспрессию рецепторов Т-клеток. [16] Однако некоторые исследования показали, что метаболиты церамида могут

вызывать провоспалительные реакции, [17] что указывает на необходимость проведения исследований, специфичных для цератида.

Кофе богат такими биологически активными соединениями, как хлорогеновая кислота, кофеин, тригонеллин и магний, которые могут повышать иммунитет и уменьшать воспаление, действуя как антиоксиданты и регулируя уровень гликемии и липидов.[18] Кроме того, вероятно, что кофеин может подавлять воспалительные сигнальные пути и ингибировать высвобождение воспалительных цитокинов. [19] Таким образом, употребление кофе может прямо или косвенно подавлять воспаление.

Еще один интересный аспект кофе, который привлекает внимание, - это его антиоксидантный и антииммуносенситивный эффекты. Антииммуносенситивный потенциал кофе может быть обусловлен его антиоксидантной способностью подавлять выработку металлопротеиназ.

Наши результаты показали значительное снижение уровня провоспалительных генов и высокую экспрессию противовоспалительных генов после употребления кофе. Предыдущие исследования показали, что употребление кофе может подавлять воспаление, о чем свидетельствует снижение уровня экспрессии.[20] Полученные нами данные также свидетельствуют о том, что употребление кофе приводило к значительному снижению уровня экспрессии мРНК, а также провоспалительных генов. Результаты показали, что экспрессия мРНК противовоспалительного гена IL10 увеличилась. Кроме того, в соответствии с предыдущими исследованиями, наш анализ выявил значительное увеличение уровня экспрессии мРНК IL6 после употребления кофе. [21] Эти результаты указывают на то, что употребление кофе обладает потенциальным антииммуносенситивным и противовоспалительным действием. Мы также проверили действие кофе на мышцах с псориазом, вызванным. В группе, получавшей кофе, наблюдалось снижение факторов, связанных с воспалением. В группе кофейного

вмешательства наблюдалась более низкая частота эффекторных Т-клеток и более высокая частота Тreg-клеток у мышей с псориазом. Кроме того, в коже также наблюдалась более низкая частота иммунных клеток. Данное исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, мы использовали один вид кофе (черный молотый кофе без сахара) для кофейного вмешательства. Важное исследование с участием большой группы людей показало, что употребление умеренного количества как кофе без сахара, так и кофе с сахаром связано с уменьшением вероятности смертности. [22] Таким образом, дальнейшее изучение различных подтипов кофе, в частности различие между формами и препаратами кофе, [23] также важно для оценки влияния кофе на здоровье. Аналогичным образом, различия в способности кофе уменьшать воспаление могут быть обусловлены сложной природой кофе, который содержит более 1000 химических компонентов. В целом, наше исследование представляет собой "клиническое" изучение характеристик кофейного метаболома и его корреляции с иммунными изменениями. Полученные нами данные свидетельствуют о противовоспалительном и антииммунном эффекте, связанном с потреблением кофе и его побочных продуктов, и позволяют предположить, что кофе является полезным диетическим поведением для здоровья человека.

### **Библиографический список**

1. Barrea L, Pugliese G, Frias-Toral E, et al. Coffee consumption, health benefits and side effects: a narrative review and update for dietitians and nutritionists. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2023;63(9):1238-1261. doi: 10.1080/10408398.2021.1963207
2. Andersen LF, Jacobs DR, Carlsen MH, Blomhoff R. Consumption of coffee is associated with reduced risk of death attributed to inflammatory and

cardiovascular diseases in the Iowa Women's Health Study. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(5):1039-1046. doi: 10.1093/ajcn/83.5.1039

3. Schulze MB, Hoffmann K, Manson JE, et al. Dietary pattern, inflammation, and incidence of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(3):675-684. quiz 714-715. doi: 10.1093/ajcn.82.3.675

4. Poole R, Kennedy OJ, Roderick P, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J. Coffee consumption and health: umbrella review of meta-analyses of multiple health outcomes. *BMJ.* 2017;359:j5024. doi: 10.1136/bmj.j5024

5. O'Keefe JH, DiNicolantonio JJ, Lavie CJ. Coffee for cardioprotection and longevity. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018;61(1):38-42. doi: 10.1016/j.pcad.2018.02.002

6. Wang T, Huang T, Kang JH, et al. Habitual coffee consumption and genetic predisposition to obesity: gene–diet interaction analyses in three US prospective studies. *BMC Med.* 2017;15(1):97. doi: 10.1186/s12916-017-0862-0

7. Larsson SC, Woolf B, Gill D. Appraisal of the causal effect of plasma caffeine on adiposity, type 2 diabetes, and cardiovascular disease: two sample mendelian randomisation study. *BMJ Med.* 2023;2(1):1-8. doi: 10.1136/bmjmed-2022-000335

8. Sharif K, Watad A, Bragazzi NL, Adawi M, Amital H, Shoenfeld Y. Coffee and autoimmunity: more than a mere hot beverage. *Autoimmun Rev.* 2017;16(7):712-721. doi: 10.1016/j.autrev.2017.05.007

9. Liu J, Poojary MM, Zhu L, Williams AR, Lund MN. Phenolic acid-amino acid adducts exert distinct immunomodulatory effects in macrophages compared to parent phenolic acids. *J Agric Food Chem.* 2023;71(5):2344-2355. doi: 10.1021/acs.jafc.2c06658

10. Cao G, Wang Q, Huang W, et al. Long-term consumption of caffeine-free high sucrose cola beverages aggravates the pathogenesis of EAE in mice. *Cell Discov.* 2017;3:17020. doi: 10.1038/celldisc.2017.20

11. Narayanaperumal J, D'souza A, Miriyala A, Sharma B, Gopal G. A randomized double blinded placebo controlled clinical trial for the evaluation of green coffee extract on immune health in healthy adults. *J Tradit Complement Med.* 2022;12(5):455-465. doi: 10.1016/j.jtcme.2022.01.007
12. Daneschvar HL, Smetana GW, Brindamour L, Bain PA, Mukamal KJ. Impact of coffee consumption on physiological markers of cardiovascular risk: a systematic review. *Am J Med.* 2021;134(5):626-636.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.09.036
13. Kertys M, Žideková N, Pršo K, Maráková K, Kmeťová K, Mokřý J. Simultaneous determination of caffeine and its metabolites in rat plasma by UHPLC-MS/MS. *J Sep Sci.* 2021;44(23):4274-4283. doi: 10.1002/jssc.202100604
14. Bhat VB, Sridhar GR, Madyastha KM. Efficient scavenging of hydroxyl radicals and inhibition of lipid peroxidation by novel analogues of 1,3,7-trimethyluric acid. *Life Sci.* 2001;70(4):381-393. doi: 10.1016/s0024-3205(01)01484-9
15. Cadenas E, Davies KJ. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. *Free Radic Biol Med.* 2000;29(3-4):222-230. doi: 10.1016/s0891-5849(00)00317-8
16. Surma S, Oparil S. Coffee and arterial hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2021;23(7):38. doi: 10.1007/s11906-021-01156-3
17. Zduńska K, Dana A, Kolodziejczak A, Rotsztejn H. Antioxidant properties of ferulic acid and its possible application. *Skin Pharmacol Physiol.* 2018;31(6):332-336. doi: 10.1159/000491755
18. Yang W, Xia W, Zheng B, Li T, Liu RH. DAF-16 is involved in colonic metabolites of ferulic acid-promoted longevity and stress resistance of *Caenorhabditis elegans*. *J Sci Food Agric.* 2022;102(15):7017-7029. doi: 10.1002/jsfa.12063

19. Zduńska-Pęciak K, Dębowska R, Kołodziejczak A, Rotsztein H. Ferulic acid—a novel topical agent in reducing signs of photoaging. *Dermatol Ther.* 2022;35(7):e15543. doi: 10.1111/dth.15543
20. Ma X, Li X, Wang W, Zhang M, Yang B, Miao Z. Phosphatidylserine, inflammation, and central nervous system diseases. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:975176. doi: 10.3389/fnagi.2022.975176
21. Chieng D, Canovas R, Segan L, et al. The impact of coffee subtypes on incident cardiovascular disease, arrhythmias, and mortality: long-term outcomes from the UK Biobank. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(17):2240-2249. doi: 10.1093/eurjpc/zwac189
22. Marcus GM, Rosenthal DG, Nah G, et al. Acute effects of coffee consumption on health among ambulatory adults. *N Engl J Med.* 2023;388(12):1092-1100. doi: 10.1056/NEJMoa2204737
23. Brenchley JM, Karandikar NJ, Betts MR, et al. Expression of CD57 defines replicative senescence and antigen-induced apoptotic death of CD8+ T cells. *Blood.* 2003;101(7):2711-2720. doi: 10.1182/blood-2002-07-2103