

УДК 612.017.2:616-097:616-008.64

Л.К. Добродеева, В.А. Штаборов, Е.А. Меньшикова
ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ПИЩЕВЫМ АНТИГЕНАМ

Институт физиологии природных адаптаций Федерального государственного бюджетного учреждения науки
 Федерального исследовательского центра комплексного изучения Арктики им. акад. Н.П. Лаверова
 Российской академии наук, г. Архангельск, Российская Федерация

L.K. Dobrodeeva, V.A. Shtaborov, E.A. Menshikova
TOLERANCE TO FOOD ANTIGENS

Institute of Environmental Physiology of Federal Center for Integrated Arctic Research Russian Academy of Sciences,
 Arkhangelsk, Russian Federation

Резюме. Цель исследования — установить влияние IgA и IgE и гликопротеинов муцинового типа на содержание антител к пищевым антигенам. **Материалы и методы.** Проведено анкетирование 1334 человек, проживающих на севере Европейской части РФ, для оценки особенностей питания. Лабораторные методы исследований включали определение уровня цитокинов, IgA и IgE методом «конкурентного» иммуноферментного анализа (ИФА) с реактивами BCM Diagnostics и CytElisa (США) и оценкой результатов на фотометре серии Multiscan (Финляндии). Содержание IgG к 90 пищевым антигенам в ИФА изучали с реактивами Biomerica (США). **Результаты исследований.** Нарушение толерантности к пищевым антигенам у практически здоровых людей происходит при увеличении частоты употребления продукта 4 и более раз в неделю в течение 6 месяцев. Толерантность к пищевым антигенам снижается при дефиците продукции слизи в кишечнике; при увеличении концентраций в крови гликопротеинов муцинового типа, характерных для слизистых ЖКТ (РЭА, СА19-9 и СА72-4), регистрируются более высокие концентрации в сыворотке крови IgA, IgE, а также заметное увеличение % активно фагоцитирующих нейтрофилов. Дефицит содержания IgA повышает проницаемость тканевых антигенов; появление высоких концентраций ассоциировано с усилением активности иммунной реакции IgE, которые обеспечивают более эффективное связывание и удаление антигена. **Заключение.** Повышение активности продукции антител к пищевым антигенам связано с усилением парацеллюлярного транспорта на фоне дефицита IgA и активизации секреции IgE под влиянием провоспалительных цитокинов. Наличие повышенных концентраций антител к пищевым антигенам является признаком нарушения пищевой толерантности. Повышение секреции слизи бокаловидными клетками слизистой ЖКТ, о чем свидетельствует увеличение содержания в крови гликопротеинов муцинового типа, снижает активность парацеллюлярного проникновения пищевых антигенов и уровня антителообразования к пищевым антигенам.

Abstract. Aim. To explain the mechanisms of tolerance to food antigens. **Materials and methods.** A survey of 1,344 people residing in the north of the European part of the Russian Federation was conducted to assess nutrition characteristics. Laboratory methods of investigation included the determination of the level of cytokines, IgA and IgE by the method of «competitive» enzyme immunoassay (ELISA) with BCM Diagnostics and CytElisa reagents (USA) and evaluation of results on the Multiscan photometer in Finland. IgG content to 90 food antigens in ELISA was studied with Biomerica reagents (USA). **Results of the research.** The violation of tolerance to food antigens in practically healthy people occurs with an increase in the frequency of consumption of the product 4 and more times a week for 6 months. Tolerance to food antigens decreases with a deficit in mucus production in the intestine; with increasing concentrations in the blood of mucin-type glycoproteins, characteristic for the mucosa of the gastrointestinal tract (CEA, CA19-9 and CA72-4), higher concentrations in the blood serum IgA, IgE are registered, as well as a noticeable increase % of actively phagocytic neutrophils. Deficiency of IgA increases the permeability of tissue antigens; the occurrence of high concentrations is associated with increased activity of the immune response IgE, which provide more efficient binding and removal of the antigen. **The conclusion.** The increase in the activity of production of antibodies to food antigens is associated with the intensification of paracellular transport against the background of IgA deficiency and activation of IgE secretion under the influence of pro-inflammatory cytokines. The presence of increased concentrations of antibodies to food antigens is a sign of a violation of food tolerance. Increased secretion of mucus by goblet cells of the gastrointestinal mucosa, as evidenced by an increase in the content of mucin-type glycoproteins in blood, reduces the activity of paracellular penetration of food antigens and the level of antibody formation to food antigens.

Ключевые слова: иммунитет, пищевые антигены, толерантность к антигенам, секреторные иммуноглобулины IgA, IgE, слизь, гликопротеины муцинового типа

Keywords: immunity, food antigens, tolerance, secretory immunoglobulins IgA, IgE, mucus, mucin-type glycoproteins

Конфликт интересов отсутствует.

There is no conflict of interest.

Контактная информация автора, ответственного за переписку: Добродеева Лилия Константиновна
dobrodeevalk@mail.ru

Contact information of the author responsible for correspondence: Lilia K. Dobrodeeva
dobrodeevalk@mail.ru

Дата поступления 24.11. 2017

Received 24.11.2017

Образец цитирования:

Добродеева Л.К., Штаборов В.А., Меньшикова Е.А. Толерантность к пищевым антигенам. Вестник уральской медицинской академической науки. 2017, Том 14, №4, с. 341–354, DOI: 10.22138/2500-0918-2017-14-4-341-354

For citation:

Dobrodeeva L.K., Shtaborov V.A., Menshikova E.A. Tolerance to food antigens. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. Journal of Ural Medical Academic Science. 2017, Vol. 14, no. 4, pp. 341–354. DOI: 10.22138/2500-0918-2017-14-4-341-354 (In Russ)

Введение

Характер питания оказывает влияние на уровень и структуру заболеваемости населения, в том числе в отношении болезней, не связанных с патологией ЖКТ. Изменение характера питания может почти в 2 раза снизить или, наоборот, повысить уровень общей заболеваемости [1]. Случаи ишемической болезни сердца (ИБС) и смерти от сердечной недостаточности связаны со стрессом у лиц с малым социальным доходом и недостаточностью питания [2]. Предпочтение мясных и крахмалистых продуктов ассоциировано с увеличением риска смертности на 7% [3]. Улучшение питания нивелирует отрицательный эффект сердечной недостаточности на функции переднего мозга [4].

Потребление продуктов питания, контаминированных пестицидами или солями тяжелых металлов [5, 6, 7], повышает уровни заболеваемости поджелудочной железы, нервных болезней, новообразований и врожденных пороков развития [8, 9, 10]. В продуктах животноводства обнаруживают 17 β -адреноблокаторы [11], кумулируются антиоксиданты [12] и бифенолы [13]. Накапливаются сведения о влиянии технологической обработки продуктов питания на скорость деградации фосфорорганических пестицидов [14]; тепловая обработка снижает концентрации солей тяжелых металлов [15].

Влияние пищевых продуктов на состояние иммунной системы определяется множеством причин. При недостаточности питания ниже содержание в крови IL-2, IL-7, CD3+, выше концентрации IL-1, IL-6, IL-10, CD95+ и молекул PD-1 на CD3+, резко снижена способность Т-клеток к миграции под влиянием лигандных молекул CCL21, CXCL-12 [15]. Продукты могут содержать как стимуляторы иммунных реакций, так и иммунодепрессанты [9, 16, 17, 18, 19].

Одной из основных проблем влияния характера питания на здоровье человека является объяснение механизмов толерантности к пищевым антигенам.

Материал и методы исследования

Проведено анкетирование 1334 человек, проживающих на севере Европейской части РФ, в том числе 1100 родившихся на Севере, из которых 970 женщин и 364 мужчины. Обследовали и опрашивали людей в период отсутствия обострения хронических заболеваний. Наличие хронических заболеваний узнавали из анамнеза, но в основном ориентировались на информацию в медицинской документации и результаты обследования. Обследовали 707 жителей Архангельской области (Коношский район и городов Архангельск, Новодвинск и Северодвинск) и 627 — проживающих в Ненецком автономном округе (поселки Нельмин Нос и Каратайка, г. Нарьян-Мар). Анкетирование и обследование населения проводили за период 2005–2015 годов. Средний возраст респондентов составил 45,5 \pm 1,0 лет, средний стаж проживания на Севере — 40,7 \pm 1,2 лет. Средний возраст лиц, проживающих в НАО, составил 46,1 \pm 1,1, проживающих в Архангельской области — 48,2 \pm 1,3 лет ($p=0,22$); максимальная разница в возрасте опрашиваемых составила 18,3 года. Национальность обследуемых лиц учитывали согласно документальным сведениям. По национальному признаку сформированы группы ненцев и русских (соответственно 627 и 469 человек); национальность коми представили 39 человек; среди остальных 41 обследуемых были в основном белорусы и украинцы, а также азербайджанцы, армяне и немцы. Проведено анкетирование обследуемых людей; случаи неопределенного ответа на вопрос исключены из дальнейшего анализа.

Вегетарианцами себя считают 12,1% опрошенных

лиц (1334), среди сельского населения их меньше в 2 раза (соответственно 6,9 и 14,5%) и в НАО в 3 раза меньше, чем среди жителей Архангельской области (5,3 и 16,1%). Подобная закономерность установлена относительно соблюдения диеты, в смысле старания употреблять диетические продукты питания: среди сельского населения, по мнению респондентов, соблюдают диету 4,7% жителей и 15,3% проживающих в сельских поселениях; среди населения НАО соблюдают диету 5,3% взрослого населения, в Архангельской области стараются это делать 13,5% жителей. Среди городских жителей чаще регистрируется мнение о повышении аппетита (соответственно 21 и 6,8%); наиболее часто снижен аппетит среди жителей городов Архангельской области (19,6%). Большинство респондентов (61,8-70,2%) отмечают нормальный аппетит без существенных различий в зависимости от места проживания; исключение составляет мнение 43,9% городских жителей Архангельской области, которые отмечают снижение или повышения аппетита. Повышенный аппетит в 39,4% случаев наблюдался в возрастной группе 51-60 лет, в этой же возрастной группе отмечен наиболее высокий уровень хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (35,7%). Сформированы группы лиц, преимущественно (4 и более раз в неделю) употребляющих рыбу, морепродукты, мясо, молочные продукты и зерновые (преимущественно каши и хлеб).

Цитокины, IgA и IgE определяли методом «конкурентного» иммуноферментного анализа (ИФА) с реактивами BCM Diagnostics и CytElisa производства США и оценкой результатов на фотометре серии Мультискан производства Финляндии. Содержание IgG к 90 пищевым антигенам в ИФА изучали с реактивами Biomerica производства США.

Цель исследования — установить влияние IgA и IgE и гликопротеинов муцинового типа на содержание антител к пищевым антигенам.

Результаты исследования и их обсуждение

В таблице 1 представлены сведения о содержании антител к пищевым антигенам и частоте выявления повышенных их концентраций у взрослых людей без признаков обострения хронических заболеваний и жалоб на признаки функциональной недостаточности системы пищеварения. Содержание IgG к различным пищевым продуктам колебалось в пределах от 7 до 234 МЕ/мл. Случаи аномально повышенных концентраций IgG к пищевым антигенам (>300 МЕ/мл) исключены из общего анализа для последующего обследования и уточнения диагноза.

Средние концентрации IgG к пищевым антигенам не превышают 100 МЕ/мл. Наиболее значительными оказались концентрации антител к антигенам мя-

са, рыбы, коровьего молока и зерновых. В основном, средние концентрации антител у городских жителей выше, исключение составляют более высокое содержание антител к антигенам картофеля, ягод и пшеницы у сельских жителей. Частота регистрации относительно высоких уровней содержания антител к пищевым антигенам выше у городских жителей за исключением таковых к антигенам картофеля, пшеницы.

Из общего количества респондентов (1334) довольно однообразный рацион с преимущественным использованием одного и того же продукта, выявлено 560 человек. По результатам анкетирования сформированы 4 группы обследуемых лиц: преимущественно употребляющих морепродукты, мясо, молочные и зерновые продукты питания.

Как видно из представленных в таблице 3 данных, дефицит содержания IgA в крови установлен у 18,90% обследуемых лиц, не предъявляющих жалоб на функции системы пищеварения. При патологии ЖКТ частота регистрации дефицита IgA резко возрастает, правда, увеличивается и уровень выявления повышенных их концентраций. Наиболее низкая частота реакции со стороны IgA отмечена при гастродуодените; наиболее выраженная реакция увеличения содержания IgA отмечена при колите Крона и злокачественных новообразованиях. Частота регистрации повышенных концентраций IgG к пищевым продуктам выше при дефиците IgA или низком уровне ответа со стороны иммуноглобулинов данного класса. Подобная закономерность регистрируется и относительно реакции со стороны IgE, с той разницей, что реакция антител этого класса всегда менее выражена. Известно, что синтез IgA возможен в слизистых [20, 21, 22]. IgA способствует адгезии микроорганизмов и образованию биопленки биоценоза [23], это же делает и муцин [24]. Есть данные, что содержание слизи и муцина оказывает влияние на синтез секреторных IgA [25, 26, 27, 28]. Дефицит IgA, естественно, снижает эффект их функциональной значимости в обеспечении толерантности к продуктам пищеварения. Известен факт снижения содержания IgA при недостаточности питания [29]. IgE (реагины) являются, по существу, секреторными иммуноглобулинами и компенсируют дефицит IgA [30]. Концентрация антигена, требуемая для представления Т-клеткам моноцитами, в 100-1000 раз меньше, если антиген находится в составе комплекса с IgE [31]. Это объясняется тем, что IgE в отличие от антител других классов способны различать конформационные особенности антигена, тогда как все остальные антитела распознают только линейные эпитопы белков [32, 33, 34]. Связывание IgE с антигеном происходит не только на тучных клетках и базофилах, но и на лимфоцитах, и на макрофагах, моноцитах, а также на эозинофилах [35, 36, 37, 38]. Транспорт через энтероциты резко повышается при взаи-

модействии белка с рецептором IgE CD23, экспрессируемом энтероцитами тонкой кишки [39, 40]. В отличие от других механизмов защиты реализация IgE-опосредованной реакции осуществляется почти мгновенно, а во 2-ой фазе реактивной реакции высвобождаются чрезвычайно высокие концентрации разнообразных факторов хемотаксиса не только для эозинофилов, но и для нейтрофилов, макрофагов, лимфоци-

тов, осуществляющих антителозависимую цитотоксичность. Можно полагать, что через IgE-связывание макрофаги и эозинофилы реализуют более высокий потенциал антителозависимой цитотоксичности [41, 42, 43, 44]. Обнаружение IgE на поверхности тучных клеток, способных выбрасывать гепарин и гистамин, указывают на контролирующую роль IgE в процессах микроциркуляции.

Таблица 1

Среднее содержание в крови ($M \pm m$) и частота регистрации (% абсолютное количество) повышенных концентраций IgG к пищевым антигенам

Table 1

The mean blood level ($M \pm m$) and the frequency of registration of elevated concentrations of immunoglobulins to food products (% absolute number of people)

Антигены продуктов / Product Antigens	Сельское население / Rural population n=329		Городское население / Urban population n=332	
	Концентрация, МЕ/мл / Concentration, IU / ml	% > 100 МЕ/мл / IU / ml	Концентрация, МЕ/мл / Concentration, IU / ml	% > 100 МЕ/мл / IU / ml
Говядина / Beef	29,24±0,13*	20,06 (66)	36,35±0,08	38,25 (127)
Свинина / Pork	27,48±0,14	20,97 (69)	39,61±0,15**	35,84 (119)
Курица / Chickens	29,12±0,16	18,84 (62)	39,97±0,14**	46,39 (154)
Треска / codfish	59,42±0,23	21,58 (71)	66,84±0,19*	45,48 (151)
Палтус / Halibut	59,57±0,16*	22,75 (75)	53,65±0,17	23,50 (78)
Сельдь / Herring	34,58±0,09	23,71 (78)	49,55±0,08**	19,58 (75)
Семга, форель / Salmon, trout	19,34±0,07	8,81 (29)	28,52±0,08**	16,87 (55)
Креветки / Shrimp	11,36±0,06	4,86 (16)	53,54±0,19***	12,65 (42)
Крабы / Crabs	7,54±0,05	3,65 (12)	12,64±0,07***	11,75 (39)
Речная рыба / River fish	45,38±0,16	28,87 (95)	42,34±0,19	26,21 (87)
Молоко коровье / Milk of cow	45,33±0,15	18,84 (62)	47,62±0,18	28,01 (93)
Масло / Butter	21,48±0,12	9,42 (31)	25,86±0,15	10,54 (35)
Творог / Cottage cheese	34,45±0,19	14,59 (48)	38,53±0,07	20,78 (69)
Кисломолочные / Sour-milking	44,21±0,17***	17,02 (56)	28,25±0,07	23,44 (78)
Сметана / Sour cream	34,45±0,09	10,64 (35)	48,33±0,13**	21,39 (71)
Яйца / Eggs	43,89±0,14	17,63 (58)	45,39±0,18	14,58 (65)
Картофель / Potatoes	59,54±0,18***	36,78 (121)	22,55±0,14	22,89 (76)
Огурцы / Cucumbers	47,82±0,11	17,02 (56)	47,84±0,16	35,84 (119)
Помидоры / Tomatoes	25,34±0,08	12,46 (41)	45,61±0,12**	31,02 (103)
Яблоки / Apples	16,38±0,05	7,91 (26)	29,65±0,09**	22,59 (75)
Груши / Pears	9,74±0,04	5,78 (19)	15,22±0,06**	11,45 (38)
Виноград / Grapes	12,55±0,08	7,29 (24)	23,63±0,07**	16,57 (55)
Персики / Peaches	6,15±0,04	3,65 (12)	19,46±0,08**	9,94 (33)
Грибы / Mushrooms	26,71±0,12	11,85 (39)	27,93±0,15	12,65 (42)
Ягоды / Berries	32,59±0,14**	18,84 (62)	23,73±0,11	9,34 (31)
Пшеница / Wheat	81,63±0,29***	32,83 (108)	65,86±0,16	21,97 (73)
Рожь / Rye	68,54±0,19**	26,44 (87)	59,32±0,18	26,81 (89)
Овес / Oats	44,72±0,14*	18,54 (61)	39,64±0,08	17,77 (59)
Рис / Rice	27,49±0,08	11,85 (39)	49,36±0,13**	20,18 (67)
Зелень / Greenery	28,52±0,07	12,77 (42)	49,36±0,13**	20,78 (69)

Таблица 2

Частота выявления повышенных концентраций антител к пищевым антигенам (%) и содержание антител в зависимости от преобладания в рационе определенных продуктов питания

Table 2

The frequency of detection of increased concentrations of antibodies to food antigens (%) and the content of antibodies depending on the prevalence of certain food products

Преимущественное использование (4 и более раз в неделю) продукта	IgG к пищевым антигенам				
	мясо	рыба	молоко	фрукты, овощи	зерновые
Мясо (n=109),%	75,23±1,62***	42,15±1,12	34,87±0,65	25,68±0,36	20,18±0,54
Содержание, МЕ/мл	198,46±2,7**	137,24±1,0	145,62±1,2	132,64±0,53	127,41±0,43
Рыба (n=121), %	46,79±0,76	79,33±1,53***	33,88±1,45	19,83±0,42	19,83±0,26
Содержание, МЕ/мл	154,23±0,63	189,52±1,2**	142,35±1,2	134,51±0,46	159,26±0,31
Молоко (n=115),%	44,95±0,28	32,23±0,37	68,754,12**	19,13±0,55	22,61±0,25
Содержание, МЕ/мл	134,32±1,31	126,34±0,37	196,75±1,12 ***	119,28±0,93	134,61±1,53
Овощи(n=101), %	29,35±0,42	28,93±0,53	37,62±0,52	46,53±0,48 *	23,76±0,31
Содержание, МЕ/мл	121,22±1,27	119,82±1,62	132,43±1,43	168,25±1,51**	132,55±1,08
зерновые (n=114), %	14,78±0,51	12,39±0,29	20,18±0,77	25,44±0,32	34,21±0,22*
содержание, МЕ/мл	149,33±1,53	152,83±1,24	135,41±0,79	145,32±1,19	173,226±1,55**

Как видно из представленных данных, частое использование продуктов питания ассоциирует с увеличением концентрации антител к этим продуктам. Повышение содержания антител к пищевым антигенам ассоциировано с дефицитом IgA и повышением концентраций IgE (таблица 3).

Таблица 3

Частота регистрации повышенных концентраций сывороточных иммуноглобулинов в зависимости от уровня их содержания в крови (абс./%)

Table 3

The frequency of registration of elevated serum immunoglobulin concentrations, depending on their level in the blood

	К-во / quantity	IgA (1,2-5,4 г/л / g/l)		IgE (5-120 МЕ/мл / IU/ml)		IgG к пищевым продуктам / to food products	
		< нормы / < norm	>нормы / > norm	<10 МЕ/мл/ IU/ml	>нормы / norm	<10 МЕ/мл/ IU/ml	>100 МЕ/мл/ IU/ml
Гастродуоденит / Gastroduodenitis	123	26,02	5,59	3,25	8,94	4,87	13,82
Энтерит / Enteritis	68	79,59	10,29	8,82	41,18	13,23	42,65
Колит / Colitis	135	27,41	13,33	11,11	15,55	12,59	31,11
Колит Крона / Colitis Crohn	106	38,68	24,53	14,15	23,58	17,48	33,96
Рак желудка / Stomach cancer	103	41,75	28,16	9,71	21,36	16,51	30,09
Рак т. кишечника / colon cancer	105	45,71	21,91	11,42	15,24	14,29	32,38
Рак прямой кишки / Rectal cancer	112	46,43	22,32	10,71	18,75	12,50	31,25
Среднее / mean	752	40,23	18,48	9,88	19,15	21,52	33,38
Здоровые / Healthy	582	18,90	9,11	12,37	11,51	16,84	19,42

Антитела к пищевым антигенам отражают уровень иммунной реакции на эти антигены, а, следовательно, степень проникновения этих антигенных комплексов в кровь. Питательные вещества, как известно, после переваривания всасываются в кишечнике. Продукты переваривания углеводов (преимущественно дисахара и моносахариды) и белков (пептиды и аминокис-

лоты), витамины, минеральные компоненты и вода попадают в систему воротной вены через капилляры кишечника, а далее — в печень. Большая часть нейтральных жиров, ресинтезированных в эпителиальных клетках кишечника из глицерина и жирных кислот, всасывается в лимфу и отсюда по лимфатической системе кишечника собирается в грудной лимфатиче-

ский проток, откуда и попадает в кровь, минуя печень. Белки проникают из просвета кишки в кровь путем эндцитоза [45, 46, 47, 48, 49, 50], но в очень ограниченном количестве не более 0,01% от общего количества введенного в желудок белка [51, 52]. Макромолекулы пищи могут транспортировать и М-клетки, благодаря низкому содержанию лизосом, практически не подвергая их ферментативному расщеплению [53, 54]. При эндцитозе не происходит нарушения целостности кишечного барьера: остается неизменной форма клеток и количество микроворсинок, не изменяется плотность соединения в зоне плотных контактов, не нарушается целостность мембраны [47].

Наряду с трансцеллюлярным транспортом возможен парацеллюлярный транспорт молекул. Однако, поскольку энтероциты кишечника достаточно плотно прилегают друг к другу, парацеллюлярный транспорт достаточно ограничен для макромолекул, размер молекулы, которые могут проникать подобным способом, обычно не превышает 500 D [55, 56]. Парацеллюлярный транспорт увеличивает этанол за счет разрушения зонулина-белка зоны плотных контактов [57], проницаемость кишечной стенки повышается при стрессе [58, 59] и применении кортикостероидов [60], под влиянием гистамина, брадикинина [61] и цитокинов (фактор некроза опухоли α (TNF α), γ интерферон IFN γ), интерлейкины 1 β и IL-4 [62, 63, 64, 65]. Цитокины вырабатываются фактически любыми клетками и увеличивают парацеллюлярное проникновение, нарушая плотность смыкания энтероцитов в зоне плотных контактов [66, 67, 68, 69, 61, 62, 70, 71, 72, 73]. Подобный механизм нарушения плотности смыкания энтероцитов обуславливают и бактериаль-

ные экзотоксины холерного вибриона и золотистого стафилококка, эндотоксины грамотрицательных бактерий кишечного семейства и *H. pylori* [74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82].

Одним из наиболее значимых факторов защиты слизистой кишечника от проникновения пищевых антигенов и продуктов жизнедеятельности микрофлоры является слизь, покрывающая стенку кишечника. Толщина слизистого слоя кишечника у человека колеблется в пределах 50-106 мкм. Слизь вырабатывается бокаловидными клетками и энтероцитами, состоит из муцина, 1% несвязанных белков, 1% солей и более чем 95% воды. Белковая компонента слизи включает альбумин, иммуноглобулины (в основном секреторный IgA), α 1 — антитрипсин, лизоцим, лактоферрин и эпителиальный фактор роста. Углеводная часть представлена муцином и гликопротеинами муцинового типа. Гликопротеины муцинового типа при повышенной активности секреции слизи сбрасываются с поверхности клетки и поступают в кровь. Увеличение их содержания в крови используется в качестве критерия риска онкопатологии и неблагоприятного прогноза течения заболевания. Естественно предположить, что увеличение содержания в крови гликопротеинов муцинового типа ассоциировано с активизацией секреции слизи бокаловидными клетками слизистой кишечника. Действительно, при увеличении концентраций в крови гликопротеинов муцинового типа, характерных для слизистых ЖКТ (РЭА, СА19-9 и СА72-4) мы регистрировали более высокие концентрации в сыворотке крови IgA, IgE, IL-4 и IL-6, а также заметное увеличение % активно фагоцитирующих нейтрофилов (таблица 4).

Таблица 4

Содержание сывороточных иммуноглобулинов, цитокинов и % активных фагоцитов в зависимости от концентрации в крови гликопротеидов

Table 4

The content of serum immunoglobulins, cytokines and % active phagocytes depending on the concentration in the blood of glycoproteins

	РЭА, пг/мл / Cancer Fetal Antigen pg/ml		СА19-9, МЕ/мл		СА72-4, нг/мл	
	< 5	> 5	< 30	>30	<3	>3
IgA, г/мл / g/ml	0,94±0,06	1,23±0,09	0,98±0,06	1,36±0,05	1,22±0,06	1,33±0,03
IgE, МЕ/мл / UI/ml	39,42±0,15	62,54±1,09	45,17±0,26	45,17±0,18	45,17±0,22	45,17±0,19
Фагоциты / Phagocytes, %	49,23±0,8 6	69,37±0,74	47,35±0,53	55,32±0,64	47,56±0,72	69,23±0,57
IL-4, пг/мл / pg/ml	4,88 ±0,15	9,45±0,17	4,98±0,13	18,53±0,18	4,92±0,11	5,67±0,18
IL-6, пг/мл / pg/ml	11,24±0,22	19,56±0,34	10,32±0,10	21,19±0,27	10,74±0,21	10,83±0,36
IL-10, пг/мл / pg/ml	5,31±0,06	6,27±0,034	12,54±0,09	11,27±0,08	15,33±0,17	12,95±0,13

Содержание IL-10, напротив, фактически не нарастает с увеличением концентраций гликопротеидов в крови, а в случаях сравнительного анализа низких и повышенных концентраций СА72-4 статистически достоверно снижается. Известно, что IL-10, являясь естественным иммунодепрессантом, снижает экс-

прессию адгезивных молекул на клетках [83]. Выработка IL-10 требует более сильной стимуляции рецепторов Toll 4, чем секреция TNF α и IFN1 [84,85], поэтому IL-10 играет основную роль в формировании иммунной толерантности [86, 87].

Частота регистрации повышенных уровней содер-

жания IgG к пищевым продуктам заметно ниже при высоких концентрациях в крови гликопротеинов, т.е. при активации секреции слизи в кишечнике. Так, при нормальных концентрациях РЭА (425 человек), СА19-9 (541) и СА72-4 (550) повышенные уровни содержания IgG к пищевым антигенам выявлены соответственно у 98, 75 и 46 обследуемых лиц (соответственно в 16,84; 12,89 и 7,90%). Повышенные концентрации в крови РЭА среди данной группы практически здоровых людей установлены у 57 человек, СА19-9 — у 41 и СА72-4 обнаружены в 32 случаях. На фоне повышенных концентраций гликопротеинов аномально высокие уровни содержания антител к пищевым антигенам установлены соответственно у 6,4 и 2 человек (соответственно 10,52; 9,76 и 6,25%). В среднем частота выявления повышенных концентраций антител к пищевым антигенам у лиц, не имеющих явной патологии ЖКТ, на фоне повышенных уровней содержания гликопротеинов в крови была несколько меньше (соответственно $8,84 \pm 0,07$ и $12,54 \pm 0,11\%$). Вероятно, можно предположить, что слизь на поверхности слизистых оболочек является барьером, препятствующим проникновению не только микроорганизмов [88, 89], но и пищевых антигенов.

Заключение

Нарушение толерантности к пищевым антигенам у практически здоровых людей происходит при систематическом увеличении частоты употребления продукта 4 и более раз в неделю. Повышение активности продукции антител к пищевым антигенам связано с усилением парацеллюлярного транспорта на фоне дефицита IgA и активизации секреции IgE. Дефицит секреторных IgA компенсируется реакцией со стороны IgE, которые способствуют более активному проникновению пищевых антигенов вовлечением в реакцию эозинофилов и тучных клеток. Усиление иммунной реакции участием эозинофилов и базофилов всегда сопровождается увеличением секреции вазомоторных аминов, гистамина и брадикинина, также способствует повышению парацеллюлярного транспорта [90]. Кроме того, данный класс иммуноглобулинов наиболее активен в связывании и презентации антигенов. Повышение секреции слизи бокаловидными клетками слизистой ЖКТ, о чем свидетельствует увеличение содержания в крови гликопротеинов муцинового типа, снижает активность парацеллюлярного проникновения пищевых антигенов и уровня антителообразования к пищевым антигенам.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Бояринова А.М. Орлов Ф.В., Ротарь О.П., Могучая В., Бояринова А.М. Особенности питания как фактор риска неинфекционных заболеваний в российской и эстонской популяциях. Трансляц. Мед. 2014. 1. С. 82-91.
2. Redmond N., Richaman J., Gamboa Ch., Albert M. et al. Perceived stress is associated with incident coronary heart disease and all-cause mortality in low-but not high-income participants in the reasons for geographic and racial differences in Stroke study J.Amer.Heart Assoc.2013.2.6.e000447
3. Cranis A., Andel R., Dahl A.K., Gatz M. et al. Midlife dietary patterns and mortality in population-based study of Swedish twins. J.Epidemiol. and Community Health. 2013.67.7. pp. 578-86
4. Alosco M., Spitznagel M., Raz N., Cohen R. et al. Dietary habits moderate the association between failure and cognitive imparirment. J.Nutr. Gerentol. and Geriatr. 2013. 32.2. 106-21
5. Spliethoff H., Mitchell R., Ribaud L., Taylor O. et al. Lead in New York city community garden chicken eggs: Influential factors and health implications. Environ. Geochem. and Health 2014.36.4.633-49
6. Stancheva M., Makedonski L., Peycheva K. Determination of heavy metal concentrations of most consumed fish species from Bulgarian Black Sea const. Bulg.Chem.Comm. 2014.46.1.195
7. Yang J., Li J., Jiang Y., Duan X., Qu H. Natural occurrence, analysis, and prevention of mycotoxins in fruits and their processed products. Crit. Rev. Food Sci.

REFERENCES

1. Boyarinova A.M. Orlov F.V., Rotar O.P, Moguchaya V., Boyarinova A.M. Features of nutrition as a risk factor of non-infectious diseases in Russian and Estonian populations. Transl. Honey. 2014. 1. 82-91. (in Russ)
2. Redmond N., Richaman J., Gamboa Ch., Albert M., Sims M., Durant R.W., Glasser S.P., Safford M.M. Perceived stress is associated with incident coronary heart disease and all-cause mortality in low-but not high-income participants in the reasons for geographic and racial differences in Stroke study J.Amer.Heart Assoc.2013.2.6.e000447
3. Cranis A., Andel R., Dahl A.K., Gatz M., Pedersen N.L. Midlife dietary patterns and mortality in population-based study of Swedish twins. J.Epidemiol. and Community Health.2013.67.7.578-86
4. Alosco M., Spitznagel M., Raz N., Cohen R., Sweet L., Colbert L. et al. Dietary habits moderate the association between failure and cognitive imparirment. J.Nutr. Gerentol. and Geriatr. 2013. 32.2. 106-21
5. Spliethoff H., Mitchell R., Ribaud L., Taylor O., Shayler H., Grene V, Oglesby D. Lead in New York city community garden chicken eggs: Influential factors and health implications. Environ. Geochem. and Health 2014.36.4.633-49
6. Stancheva M., Makedonski L., Peycheva K. Determination of heavy metal concentrations of most consumed fish species from Bulgarian Black Sea const. Bulg.Chem.Comm. 2014.46.1.195
7. Yang J., Li J., Jiang Y., Duan X., Qu H. Natural

and Nutr. 2014.54.1.64-5

8. Васильевский А.М., Куркатов С.В. Вопросы санитарно-эпидемиологического благополучия населения Сибирского федерального округа. Материалы Научно-практ. конф. Красноярск 2014. 9-13

9. Gimon M. Dietary exposure to pesticide residues, mineral and metals: The Cameroonian total diet studies. Rapp. ISISAN.2012.49.154-157

10. Visciano P., Perugini M., Manera M., Tarasco R. et al. Total arsenic in raw and boiled portions of Norway lobster from the Central Adriatic Sea. J. Agr. and Food Chem. 2013.61.50.12445-9

11. Юдин М.А., Комаров А.А. Мониторинг остаточного количества β -адреноблокаторов в пищевой продукции методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрически детектированием. Матер. 4 съезда ветеринарных фармакологов и токсикологов "Актуальные вопросы ветеринарной фармакологии, токсикологии и фармации" 2013. 660-3.

12. Olejnik M., Szpremger-Juszkiewicz T., Jedziniak P. Senduramicin in eggs the incompatibility of feed and food maximum levels. Food Chem. 2014.149.178-182

13. Donat-Vargas C., Gea A., Sayon-Orea C., Carlos S. et al. Resen dietary intakes of PCBs and the risk of obesity: The SUN project. J.Epidemiol. and Community Health 2014. 68.9.834-841.

14. Zhao X., Wang J. Degradation of seven organophosphorus pesticides in the fresh milk heated at 63 C and two Phs. Milchwissenschaft. 2012.67.2. 192-194

15. Andrei C., Tared F., Evaluation of the content of Lead, cadmium, mercury, arsenic, tin, copper and zinc during the production process flow of tomato broth. Ser. Food Sci and Technol 2013.70.1. 58-59.

16. Семенов В.Ф., Ковальчук Л.В. Биологические механизмы старения иммунной системы и современные подходы к их коррекции. Успехи современной биологии, 2005, Т125, №5. С. 446-465.

17. Чазов Е.И., Смирнов В.Н. Атеросклероз человека. М.: Наука, 1989.

18. Карпов Р.С., Канская Н.В., Осипов С.Г. Роль иммунной системы в развитии гиперлиппротеидемий. Томск, 1990.

19. Доценко Э.А., Юпатов Г.И., Чиркин А.А. Холестерин и липопротеины низкой плотности как эндогенные иммуномодуляторы. Иммунопатология, аллергология, инфектология. N3-2001, 6-15.

20. Pabst O. New concepts in the generation and function of IgA. Nature Rev.Immunol.2012.25.139-143

21. Brandtzaeg P.Secretory IgA: designed for antimicrobial defense. Front.Immunol.2013. 4.1-17.

22. He B., Xu W., Santini P.A., Polydorides A.D. et al. Intestinal bacteria trigger T-cell-independent IgA2 class switching by epithelial cell secretion of the cytokine APRIL. Immunity. 2007. 26.812-826.

occurrence, analysis, and prevention of mycotoxins in fruits and their processed products. Crit. Rev. Food Sci. and Nutr. 2014.54.1.64-5.

8. Vasilovsky AM, Kurkatov S.V. Issues of sanitary and epidemiological welfare of the population of the Siberian Federal District. Materials Scientifically-practical. Conf. Krasnoyarsk 2014. 9-13 (in Russ).

9. Gimon M. Dietary exposure to pesticide residues, mineral and metals: The Cameroonian total diet studies. Rapp. ISISAN.2012.49.154-157.

10. Visciano P., Perugini M., Manera M., Tarasco R., Salese C., Amorena M. Total arsenic in raw and boiled portions of Norway lobster from the Central Adriatic Sea. J. Agr. and Food Chem. 2013.61.50.12445-9.

11. Yudin MA , Komarov AA, Monitoring of the residual amount of β -adrenergic blockers in food production using high-performance liquid chromatography with mass spectrometry detection. Mather. 4 congress of veterinary pharmacologists and toxicologists «Actual questions of veterinary pharmacology, toxicology and pharmacy 2013. 660-3 (in Russ).

12. Olejnik M., Szpremger-Juszkiewicz T., Jedziniak P. Senduramicin in eggs the incompatibility of feed and food maximum levels. Food Chem. 2014.149.178-182.

13. Donat-Vargas C., Gea A., Sayon-Orea C., Carlos S., Martinez-Gonzales M.A., Resen dietary intakes of PCBs and the risk of obesity: The SUN project. J.Epidemiol. and Community Health 2014. 68.9.834-841.

14. Zhao X., Wang J. Degradation of seven organophosphorus pesticides in the fresh milk heated at 63 C and two Phs. Milchwissenschaft. 2012.67.2. 192-194

15. Andrei C., Tared F., Evaluation of the content of Lead, cadmium, mercury, arsenic, tin, copper and zinc during the production process flow of tomato broth.Ser. Food Sci and Technol 2013.70.1. 58-59.

16. Semenov VF, Kovalchuk L.V. Biological mechanisms of aging of the immune system and modern approaches to their correction. Advances in modern biology, 2005, T125, №5. 446-465 (in Russ).

17. Chazov E.I., Smirnov V.N. Human atherosclerosis. M.: Nauka, 1989 (in Russ).

18. Karpov RS, Kanskaya NV, Osipov SG The role of the immune system in the development of hyperlipoproteinemia. Tomsk, 1990 (in Russ).

19. Dotsenko E.A., Yupatov GI, Chirkin A.A. Cholesterol and low-density lipoproteins as endogenous immunomodulators. Immunopathology, allergology, infectology N3-2001, 6-15 (in Russ).

20. Pabst O. New concepts in the generation and function of IgA. Nature Rev.Immunol.2012.25.139-143

21. Brandtzaeg P.Secretory IgA: designed for antimicrobial defense. Front.Immunol.2013. 4.1-17.

22. He B., Xu W., Santini P.A., Polydorides A.D., Chiu A., Estrella J., Shan M., Shadbun A., Villanacci V., Plebani A., Knowles D.M., Rescigno M., Crutti A. Intestinal bacteria

23. Everett M.L., Palestrant D., Miller S.E., Bollinger R.R. et al. Immune exclusion and immune inclusion: a new model of host-bacterial interactions in the gut. *Appl. Immunol. Rev.* 2004.4.321-332.
24. Mathias A., Corthesy B. N-glycfn on secretory component. Mediators of the interaction between secretory IgA and Gram-positive commensals sustaining intestinal homeostasis. *Gut.Microbes* 2011.2.287-293.
25. Brown E.M., Sadarangani M., Finlay B.B. The role of the immune system in governing host-microbe interactions in the intestine. *Nature Immunol.* 2013. 14.660-667.
26. Hill D.A., Arris D. Intestinal bacteria and the regulation of immune cell homeostasis. *Annu.Rev. Immunol.* 2010.28.623-667.
27. Macpherson A.J., Geuking M.B., MacCoy K.D. Homeland security: IgA at the frontiers of the body. *Trends Immunol.*2012.33:160-167.
28. Mantis N.J., Rol N., Corthesy B. Secretory IgA's Complex Roles in Immunity and Mucosal Homeostasis in the Gut. *Mucosal Immunol.* 2011 Nov; 4(6): 603–611.
29. Gold P., Pavlatou M., Carlson P., Luckenbaugh D., et al. Unmediated, remitted patients with majordepressin have decreased serum immunoglobulin A. *S. Neurosci lett.*2012.520.N1-2.1-5.
30. Добродеева Л.К. Содержание IgE в сыворотке крови в норме и патологии у людей, проживающих на Европейской территории России. *Ж.экологии человека.* 2010.№5. 3-16.
31. Barbee R.A. Halomen M., Lebowitz M., Burrows B. Distribution of IgE in a community population sample: correlation with age, sex and allergen test reactivity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1981. Vol.68. 106-112.
32. Greene W.K., Cyster J.D., Chua K.Y., Brien R.M. et al. IgE and IgG binding of peptides expressed from fragments of cDNA encoding the major house dust mite allergen Der pl. *J. Immunol.*1991.147(1).3768-73.
33. Chua K.Y., Greene W.K., Kehai P. , Thomas W.R. IgE binding studies with large peptides expressed from Der pII cDNA constructs. *Clin.Exp.Allergy.* 1991.21(2).161-6.
34. Bogh K.L., Nialsen H., Eiwegger T., Mills E.N.C. et al. IgE versus IgG4 epitopes of the peanut allergen Ara hI in patients with severe allergy. *Mol.Immunol.*2014.66.19-21.
35. Chiou Y., Wang L., Huang S. Detection of cross-reactivity for atopic immunoglobulin E against allergens. *Clin. and Diagn. Lab. Immunol.* 2003. Vol.10, №2. 229-232.
36. Delespesse G. The low-affinity receptor for IgE. *Ibid.* 77-99.
37. Findlay S.R. Dvorak A.M., Findlay S.R., Kageu-Sabotka A. et al. Hyperosmolar triggering of hystamyne release from human basophils. *J.Clin.Invest.* 1981. №67.1604-1613.
38. Findlay S.R, Lichtenstein L.M. Generation of slowreactingsubstance by leucocytes. *J.Immunol.* 1980 trigger T-cell-independent IgA2 class switching by epithelial cell secretion of the cytokine APRIL. *Immunity.* 2007. 26.812-826.
23. Everett M.L., Palestrant D., Miller S.E., Bollinger R.R., Parker W. Immune exclusion and immune inclusion: a new model of host-bacterial interactions in the gut. *Appl. Immunol. Rev.* 2004.4.321-332.
24. Mathias A., Corthesy B. N-glycfn on secretory component. Mediators of the interaction between secretory IgA and Gram-positive commensals sustaining intestinal homeostasis. *Gut.Microbes* 2011.2.287-293.
25. Brown E.M., Sadarangani M., Finlay B.B. The role of the immune system in governing host-microbe interactions in the intestine. *Nature Immunol.* 2013. 14.660-667.
26. Hill D.A., Arris D. Intestinal bacteria and the regulation of immune cell homeostasis. *Annu.Rev. Immunol.* 2010.28.623-667.
27. Macpherson A.J., Geuking M.B., MacCoy K.D. Homeland security: IgA at the frontiers of the body. *Trends Immunol.*2012.33:160-167.
28. Mantis N.J., Rol N., Corthesy B. Secretory IgA's Complex Roles in Immunity and Mucosal Homeostasis in the Gut. *Mucosal Immunol.* 2011 Nov; 4(6): 603–611.
29. Gold P., Pavlatou M., Carlson P., Luckenbaugh D., Costello R., Bonne O., Csako G., Drevets W., Remaley D. Unmediated, remitted patients with majordepressin have decreased serum immunoglobulin A. *S. Neurosci lett.*2012.520.N1-2.1-5.
30. Dobrodeeva L.K. IgE content in blood serum is normal and pathological in people living in European Russia. *G.Ekologii rights.* 2010. №5. 3-16 (in Russ).
31. Barbee R.A. Halomen M., Lebowitz M., Burrows B. Distribution of IgE in a community population sample: correlation with age, sex and allergen test reactivity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1981. Vol.68. 106-112.
32. Greene W.K., Cyster J.D., Chua K.Y., O , Brien R.M., Thomas W.R. IgE and IgG binding of peptides expressed from fragments of cDNA encoding the major house dust mite allergen Der pl. *J. Immunol.*1991.147(1).3768-73.
33. Chua K.Y., Greene W.K., Kehai P. , Thomas W.R. IgE binding studies with large peptides expressed from Der pII cDNA constructs. *Clin.Exp.Allergy.* 1991.21(2).161-6.
34. Bogh K.L., Nialsen H., Eiwegger T., madsen C.B., Mills E.N.C., Rigby N.M. IgE versus IgG4 epitopes of the peanut allergen Ara hI in patients with severe allergy. *Mol. Immunol.*2014.66.19-21.
35. Chiou Y., Wang L., Huang S. Detection of cross-reactivity for atopic immunoglobulin E against allergens. *Clin. and Diagn. Lab. Immunol.* 2003. Vol.10, №2. 229-232.
36. Delespesse G. The low-affinity receptor for IgE. *Ibid.* 77-99.
37. Findlay S.R. Dvorak A.M., Findlay S.R., Kageu-Sabotka A. Lichtenstein L.M. Hyperosmolar triggering of

№124. 338-342.

39. Yang P.Ch., Berin M.C., Yu L.C.H., Conrad D.H. et al. Enhanced intestinal transepithelial antigen transport in allergic rats is mediated by IgE and CD23 (FcRII) J. Clin. Invest. 2000. Vol.106. P. 879-886.

40. Benard A., Desreumeaux P., Huglo D., Hoorelbeke A. et al. Increased intestinal permeability in bronchial asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 1996. Vol.97. 1173-1178.

41. Li Q., Sun S., Shi K. Effect of intracheally administrated BCG-DNA on murine model of asthma. J. Med. Coll. PLA. 2004. Vol.19, №1. 11-14.

42. Lu Y., Wu Z. Changes of phospholipase D activity of rat peritoneal mast cells in degranulation. Acta Pharmacol. Sin. 2004. Vol.25, №1. 104-109.

43. Martin James G. Cytokine therapies. Hediat. Pulmonol. 2004. №26. 49-51.

44. Каплина С.П., Харит С.М. Скрипченко Н.В. Особенности иммунного статуса с синдромом Дауна. Эпид. и вакцинопроф. 2012. №3. 61-70.

45. Udall J.N., Pang K., Fritze L., Kleinman R. et al. Development of gastrointestinal mucosal barrier. I. The effect of age on intestinal permeability to macromolecules. Pediatr. Res. 1981. Vol. 15. P. 241-244.

46. Bendayan M., Ziv E., Ben-Sasson R., Bar-On H. et al. Morpho-cytochemical and biochemical evidence for insulin absorption by the rat ileal epithelium. Diabetology. 1990. Vol. 33. 197-204.

47. Ziv E., Bendayan M. Intestinal absorption of peptides through the enterocytes. Microsc. Res. Technol. 2000. Vol. 49. 346-352.

48. Bruneau N., Bendayan M., Gingras D., Ghitescu L. et al. Circulating bile salt-dependent lipase originates from the pancreas via intestinal transcytosis. Gastroenterology. 2003. Vol. 124. 470-480.

49. Cloutier M., Gingras D., Bendayan M. Internalization and transcytosis of pancreatic enzymes by the intestinal mucosa. J. Histochem. Cytochem. 2006. Vol. 54. 781-794.

50. Cammisotto P.G., Gingras D., Bendayan M. Transcytosis of gastric leptin through the rat duodenal mucosa. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2007. Vol. 293. G773-G779.

51. Bruce M.G., Ferguson A. The influence of intestinal processing on the immunogenicity and molecular size of absorbed, circulating ovalbumin in mice. J. Immunol. 1986. Vol. 59. 295-300.

52. Friedmn A., Al-Sabbagh A., Santos L., Fishman-Lobell J. et al. Oral tolerance: a biologically relevant pathway to generate peripheral tolerance against external and self antigens. Chem. Immunol. 1994. Vol. 58. P. 259-290.

53. Kiliaan A.J., Saunders P.R., Bijlsma P.B., Berin M.C. et al. Stress stimulates transepithelial macromolecular uptake in rat jejunum. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 1998. Vol. 275. G1037-G1044.

54. Kairserlian D., Etchart N. Entry sites for oral vaccines

hystamine release from human basophils. J.Clin.Invest. 1981. №67.1604-1613.

38. Findlay S.R, Lichtenstein L.M. Generation of slow reacting substance by leucocytes. J.Immunol. 1980 №124. 338-342.

39. Yang P.Ch., Berin M.C., Yu L.C.H., Conrad D.H., Perdue M.H. Enhanced intestinal transepithelial antigen transport in allergic rats is mediated by IgE and CD23 (FcRII) J. Clin. Invest. 2000. Vol.106. P. 879-886.

40. Benard A., Desreumeaux P., Huglo D., Hoorelbeke A., Tonnel A.B., Wallaert B. Increased intestinal permeability in bronchial asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 1996. Vol.97. 1173-1178.

41. Li Q., Sun S., Shi K. Effect of intracheally administrated BCG-DNA on murine model of asthma. J. Med. Coll. PLA. 2004. Vol.19, №1. 11-14.

42. Lu Y., Wu Z. Changes of phospholipase D activity of rat peritoneal mast cells in degranulation. Acta Pharmacol. Sin. 2004. Vol.25, №1. 104-109.

43. Martin James G. Cytokine therapies. Hediat. Pulmonol. 2004. №26. 49-51.

44. Kaplina S. P., Harit S.M. Skripchenko N.V. Features of immune status with Down syndrome. Epid. and vaccinoprof. 2012. №3. 61-70 (in Russ).

45. Udall J.N., Pang K., Fritze L., Kleinman R., Walker W.A. Development of gastrointestinal mucosal barrier. I. The effect of age on intestinal permeability to macromolecules. Pediatr. Res. 1981. Vol. 15. P. 241-244.

46. Bendayan M., Ziv E., Ben-Sasson R., Bar-On H., Kidron M. Morpho-cytochemical and biochemical evidence for insulin absorption by the rat ileal epithelium. Diabetology. 1990. Vol. 33. 197-204.

47. Ziv E., Bendayan M. Intestinal absorption of peptides through the enterocytes. Microsc. Res. Technol. 2000. Vol. 49. 346-352.

48. Bruneau N., Bendayan M., Gingras D., Ghitescu L., Levy E., Lombardo D. Circulating bile salt-dependent lipase originates from the pancreas via intestinal transcytosis. Gastroenterology. 2003. Vol. 124. 470-480.

49. Cloutier M., Gingras D., Bendayan M. Internalization and transcytosis of pancreatic enzymes by the intestinal mucosa. J. Histochem. Cytochem. 2006. Vol. 54. 781-794.

50. Cammisotto P.G., Gingras D., Bendayan M. Transcytosis of gastric leptin through the rat duodenal mucosa. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2007. Vol. 293. G773-G779.

51. Bruce M.G., Ferguson A. The influence of intestinal processing on the immunogenicity and molecular size of absorbed, circulating ovalbumin in mice. J. Immunol. 1986. Vol. 59. 295-300.

52. Friedmn A., Al-Sabbagh A., Santos L., Fishman-Lobell J., Polanki M., Das M., Khoury S., Weiner H. tolerance: a biologically pathway to generate peripheral tolerance against external and self antigens. Chem. Immunol. 1994. Vol. 58. P. 259-290.

- and drugs: role for M-cells, enterocytes and dendritic cells. *Seminars in Immunology*. 1999. Vol. 11. 217-224.
55. Hollander D., Vadheim C.M., Brettholz E., Petersen G.M. et al. Increased intestinal permeability in patients with Crohn's disease and their relatives. A possible etiologic factor. *Ann. Intern. Med.* 1986. Vol. 105. 883-885.
56. Heather L.C., Perdue M.H. Stress impairs murine intestinal barrier function: improvement by glucagon-like peptide-2. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005. Vol. 314. 214-220.
57. Ma T.Y., Nguyen D., Bui V., Nguyen H., et al. Ethanol modulation of intestinal epithelial tight junction barrier. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 1999. Vol. 276. G965-G974.
58. Collins S.M. Stress and the gastrointestinal tract IV. Modulation of intestinal inflammation by stress: basic mechanisms and clinical relevance. *Am. J. Physiol. (Gastrointest. Liver Physiol.)*. 2001. Vol. 280. G315-G318.
59. Cameron H.L., Perdue M.H. Stress impairs murine intestinal barrier function: improvement by glucagon-like peptide-2. *J. Pharmacol. Exp. Therapeutics*. 2005. Vol. 314. 214-220.
60. Муравьев Ю.В., Лебедева В.В., Мазо В.К., Гмошинский И.В. Проницаемость защитного барьера кишечника у больных ревматическими заболеваниями, длительно получающих нестероидные противовоспалительные препараты. *Клиническая медицина*. 1999. №11. 31-33.
61. Stein J., Ries J., Barrett K.E. Disruption of intestinal barrier function associated with experimental colitis: possible role of mast cells. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 1998. Vol. 274. 203-209.
62. Berin M.C., Yang P.-Ch., Ciok L., Wasserman S. et al. Role for IL-4 in macromolecular transport across human intestinal epithelium. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 1999. Vol. 276. C1046-C1052.
63. Perdue M.H. The mucosal antigen barrier: cross talk with mucosal cytokines. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 1999. Vol. 277. 1-5.
64. Ma T.Y., Iwamoto G.K., Hoa N.T., Akotia V. et al. TNF- α -induced increase in intestinal epithelial tight junction permeability requires NF- κ B activation. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2004. Vol. 286. G367-G376.
65. Al-Sadi R.M., Ma T.Y. IL-1 β causes an increase in intestinal epithelial tight junction permeability. *J. Immunol.* 2007. Vol. 178. 4641-4649.
66. Turner J.R., Rill B.K., Carlson S.L., Carnes D. et al. Physiological regulation of epithelial tight junctions is associated with myosin light-chain phosphorylation. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 1997. Vol. 273. C1378-C1385.
67. France YE, et al. The polarity-establishment component Bem1p interacts with the exocyst complex through the Sec15p subunit. *J Cell Sci* 119(Pt 5)2006:876-88.
53. Kiliaan A.J., Saunders P.R., Bijlsma P.B., Berin M.C., Taminiau J.A., Groot J.A., Perdue M.H. Stress stimulates transepithelial macromolecular uptake in rat jejunum. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 1998. Vol. 275. G1037-G1044.
54. Kairserlian D., Etchart N. Entry sites for oral vaccines and drugs: role for M-cells, enterocytes and dendritic cells. *Seminars in Immunology*. 1999. Vol. 11. 217-224.
55. Hollander D., Vadheim C.M., Brettholz E., Petersen G.M., Delahunty T., Rotter J.I. Increased intestinal permeability in patients with Crohn's disease and their relatives. A possible etiologic factor. *Ann. Intern. Med.* 1986. Vol. 105. 883-885.
56. Heather L.C., Perdue M.H. Stress impairs murine intestinal barrier function: improvement by glucagon-like peptide-2. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005. Vol. 314. 214-220.
57. Ma T.Y., Nguyen D., Bui V., Nguyen H., Hoa N. Ethanol modulation of intestinal epithelial tight junction barrier. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 1999. Vol. 276. G965-G974.
58. Collins S.M. Stress and the gastrointestinal tract IV. Modulation of intestinal inflammation by stress: basic mechanisms and clinical relevance. *Am. J. Physiol. (Gastrointest. Liver Physiol.)*. 2001. Vol. 280. G315-G318.
59. Cameron H.L., Perdue M.H. Stress impairs murine intestinal barrier function: improvement by glucagon-like peptide-2. *J. Pharmacol. Exp. Therapeutics*. 2005. Vol. 314. 214-220.
60. Muravev Yu.V., Lebedeva VV, Mazo V.K., Gmoshinsky I.V. Permeability of the protective barrier of the intestine in patients with rheumatic diseases, long-term non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clinical medicine*. 1999. № 11. 31-33 (in Russ).
61. Stein J., Ries J., Barrett K.E. Disruption of intestinal barrier function associated with experimental colitis: possible role of mast cells. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 1998. Vol. 274. 203-209.
62. Berin M.C., Yang P.-Ch., Ciok L., Wasserman S., Perdue M.H. Role for IL-4 in macromolecular transport across human intestinal epithelium. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 1999. Vol. 276. C1046-C1052.
63. Perdue M.H. The mucosal antigen barrier: cross talk with mucosal cytokines. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 1999. Vol. 277. 1-5.
64. Ma T.Y., Iwamoto G.K., Hoa N.T., Akotia V., Pedram A., Boivin M.A., Said H.M. TNF- α -induced increase in intestinal epithelial tight junction permeability requires NF- κ B activation. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2004. Vol. 286. G367-G376.
65. Al-Sadi R.M., Ma T.Y. R.M. IL-1 β causes an increase in intestinal epithelial tight junction permeability. *J. Immunol.* 2007. Vol. 178. 4641-4649.
66. Turner J.R., Rill B.K., Carlson S.L., Carnes D., Kerner R., Mrsny R.J., Madara J.L. Physiological regulation of

68. Piel C., Montagne L., Seve B., Lalles J.-P. Increasing digesta viscosity using carboxymethylcellulose in weaned piglets stimulates ileal goblet cell numbers and maturation. *J. Nutr.* 2005. Vol. 135. 86-91.
69. McGee D.W., Elson C.O., McGhee J.R. Enhancing effect of cholera toxin on interleukin-6 secretion by IEC-6 intestinal epithelial cells: mode of action and augmenting effect of inflammatory cytokines. *Infect. Immunity.* 1993. Vol. 61. :4637–4644.
70. Chowers Y., Cahalon L., Lahav M., Schor H. et al. Somatostatin through its specific receptor inhibits spontaneous and TNF- α - and bacteria-induced IL-8 and IL-1b secretion from intestinal epithelial cells. *J. Immunol.* 2000. Vol. 165. 2955–2961.
71. Soriani M., Bailey L., Hirst T.R. Contribution of the ADPribosylating and receptor-binding properties of cholera-like enterotoxins in modulating cytokine secretion by human intestinal epithelial cells. *Microbiology.* 2002. Vol. 148. 667–676.
72. Lim B.O., Yamada K., Nonaka M., Kuramoto Y. et al. Dietary fibers modulate indices of intestinal immune function in rats. *J. Nutr.* 1997. Vol. 127. 663-667.
73. Matsumoto T., Moriya M., Sakurai M.H., Kiyohara H. et al. Stimulatory effect of a pectic polysaccharide from a medicinal herb, the roots of *Bupleurum falcatum* L., on G-CSF secretion from intestinal epithelial cells. *Int. Immunopharmacol.* 2008. Vol. 8. 581-588.
74. Garg S., Bal V., Rath S., George A. Effect of multiple antigenic exposures in the gut on oral tolerance and induction of antibacterial systemic immunity. *Infect. Immunity.* 1999. Vol. 67. 5917-5924.
75. Kosecka U., Marshall J.S., Crowe S.E., Bienenstock J. et al. Pertussis toxin stimulates hypersensitivity and enhances nerve-mediated antigen uptake in rat intestine. *Am. J. Physiol. (Gastrointest. Liver Physiol.)* 1994. Vol. 267. G745-G753.
76. Rappuoli R., Pizza M., Douce G., Dougan G. Structure and mucosal adjuvanticity of cholera and *Escherichia coli* heat-labile enterotoxins. *Immunol. Today.* 1999. Vol. 20. 493-500.
77. Matysiak-Budnik T., van Niel G., Mégraud F., Mayo K. et al. Gastric *Helicobacter* infection inhibits development of oral tolerance to food antigens in mice. *Infect. Immunol.* 2003. Vol. 71. 5219-5224.
78. Mohammad A., Ota F., Kassu A., Sorayya K. et al. Modulation of oral tolerance to ovalbumin by dietary protein in mice. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo).* 2006. Vol. 52. 113-120.
79. Whitman W.H., Culeman D.C., Wiebe W.J. Prokariotes: the unseen majority. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1998. 95.6578-6583.
80. Говорун М.В. Пластичность метагенома человека – фактор персонифицированной медицины. Научные труды. 5 съезд физиологов СНГ. Сочи. 2016. Т.1. 22-23.
81. Аниховская И.А., Кубатиев А.А., Яковлева М.Ю. Эн- epithelial tight junctions is associated with myosin light-chain phosphorylation. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 1997. Vol. 273. C1378–C1385.
67. France YE, et al. The polarity-establishment component Bem1p interacts with the exocyst complex through the Sec15p subunit. *J Cell Sci* 119(Pt 5)2006:876-88.
68. Piel C., Montagne L., Seve B., Lalles J.-P. Increasing digesta viscosity using carboxymethylcellulose in weaned piglets stimulates ileal goblet cell numbers and maturation. *J. Nutr.* 2005. Vol. 135. 86-91.
69. McGee D.W., Elson C.O., McGhee J.R. Enhancing effect of cholera toxin on interleukin-6 secretion by IEC-6 intestinal epithelial cells: mode of action and augmenting effect of inflammatory cytokines. *Infect. Immunity.* 1993. Vol. 61.:4637–4644.
70. Chowers Y., Cahalon L., Lahav M., Schor H., Tal R., Bar-Meir S., Levite M. Somatostatin through its specific receptor inhibits spontaneous and TNF- α - and bacteria-induced IL-8 and IL-1b secretion from intestinal epithelial cells. *J. Immunol.* 2000. Vol. 165. 2955–2961.
71. Soriani M., Bailey L., Hirst T.R. Contribution of the ADPribosylating and receptor-binding properties of cholera-like enterotoxins in modulating cytokine secretion by human intestinal epithelial cells. *Microbiology.* 2002. Vol. 148. 667–676.
72. Lim B.O., Yamada K., Nonaka M., Kuramoto Y., Hung P., Sugano M. Dietary fibers modulate indices of intestinal immune function in rats. *J. Nutr.* 1997. Vol. 127. 663-667.
73. Matsumoto T., Moriya M., Sakurai M.H., Kiyohara H., Tabuchi Y., Yamada H. Stimulatory effect of a pectic polysaccharide from a medicinal herb, the roots of *Bupleurum falcatum* L., on G-CSF secretion from intestinal epithelial cells. *Int. Immunopharmacol.* 2008. Vol. 8. 581-588.
74. Garg S., Bal V., Rath S., George A. Effect of multiple antigenic exposures in the gut on oral tolerance and induction of antibacterial systemic immunity. *Infect. Immunity.* 1999. Vol. 67. 5917-5924.
75. Kosecka U., Marshall J.S., Crowe S.E., Bienenstock J., Perdue M.H. Pertussis toxin stimulates hypersensitivity and enhances nerve-mediated antigen uptake in rat intestine. *Am. J. Physiol. (Gastrointest. Liver Physiol.)* 1994. Vol. 267. G745-G753.
76. Rappuoli R., Pizza M., Douce G., Dougan G. Structure and mucosal adjuvanticity of cholera and *Escherichia coli* heat-labile enterotoxins. *Immunol. Today.* 1999. Vol. 20. 493-500.
77. Matysiak-Budnik T., van Niel G., Mégraud F., Mayo K., Bevilacqua C., Gaboriau-Routhiau V., Moreau M.Ch., Heyman M. Gastric *Helicobacter* infection inhibits development of oral tolerance to food antigens in mice. *Infect. Immunol.* 2003. Vol. 71. 5219-5224.
78. Mohammad A., Ota F., Kassu A., Sorayya K., Sakai T. Modulation of oral tolerance to ovalbumin by dietary

- дотоксиновая теория атеросклероза. Физиология человека 2015. 41.№1. 106-116.
82. Аниховская И.А., Кубатиев А.А., Хасанова Г.Р., Яковлев М.Ю. Эндотоксиновый компонент патогенеза хронических вирусных заболеваний. Физиология человека 2015. 41.3. 118-121.
83. Hebeda C.B., Teixeira S.A., Tamura E.K., Muscara M.N. et al. Nitric oxide modulates lipopolysaccharide-induced endothelial platelet endothelial cell adhesion molecule expression via interleukin-10. Clin.and Exp. Immunol.2011.165.N2.172-176.
84. Dhus Oliver, Bunk Sebastian, von Aulock S., Hermann C. IL-10 release requires stronger toll-like receptors 4-triggering than TNF. Immunology. 2008.-213,N8.-P.621-627.
85. Ng Cherie T., Olstone M.B.A. Infected CD8a dendritic cells are the predominant source of IL-10 during establishment of persistent viral infection Proc.Nat.Acad. Sci. USA.2012.109.35.14116-14121.
86. Henry E., Desmet CJ., Garze V., Fievez L., et al. Dendritic cells genetically engineered to express IL-10 induce long-lasting antigen-specific tolerance in experimental asthma. J.Immunol. 2008;181:7230-7242.
87. Шарова Н.И., Литвина М.М., Ярилин А.А. Линия клеток – продуцентов IL-10 с фенотипом плазмоцитодных дендритных клеток, происходящая из тимуса человека. Иммунология.2010.31, №4.181-186.
88. Bollinger R.R., Barbas A.S., Bush E.L., Lin S.S. et al. Biofilms in the large bowen suggest anapparent function of the human vermiform appendix. J.Theor.Biol. 2007.249.826-831.
89. Laurin M., Everett M.L., Parker W. The cecal appendix: one more immune component with a function disturbed by post-industrial culture. Anat. Record. 2011. 294.567-579.
90. Stein J., Ries J., Barrett K.E. Disruption of intestinal barrier function associated with experimental colitis: possible role of mast cells // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 1998. Vol. 274. P. 203-209.
- protein in mice. J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo). 2006. Vol. 52. 113-120.
79. Whitman W.H., Culeman D.C., Wiebe W.J. Prokariotes: the unseen majority. Proc. Natl. Acad.Sci. USA.1998.95.6578-6583.
80. Govorun M.V. The plasticity of the human metagenome is a factor of personified medicine. Scientific works. 5th congress of physiologists of the CIS. Sochi. 2016.T.1. 22-23 (in Russ).
81. Anikhovskaya IA, Kubatiev AA, Yakovleva M.Yu. Endotoxin theory of atherosclerosis. Human physiology 2015. 41. №1. 106-116 (in Russ).
82. Anikhovskaya IA, Kubatiev AA, Khasanova GR, Yakovlev M.Yu. Endotoxin component of the pathogenesis of chronic viral diseases. Human Physiology 2015. 41.3. 118-121 (in Russ).
83. Hebeda C.B., Teixeira S.A., Tamura E.K., Muscara M.N. et al. Nitric oxide modulates lipopolysaccharide-induced endothelial platelet endothelial cell adhesion molecule expression via interleukin-10. Clin.and Exp. Immunol.2011.165.N2.172-176.
84. Dhus Oliver, Bunk Sebastian, von Aulock S., Hermann Corinna. IL-10 release requires stronger toll-like receptors 4-triggering than TNF. Immunology. 2008.-213, No. 8.-pp. 621-627.
85. Ng Cherie T., Olstone M.B.A. Infected CD8a dendritic cells are the predominant source of IL-10 during establishment of persistent viral infection Proc.Nat.Acad. Sci. USA.2012.109.35.14116-14121.86. Henry E., Desmet CJ., Garze V., Fievez L., et al. Dendritic cells genetically engineered to express IL-10 induce long-lasting antigen-specific tolerance in experimental asthma. J.Immunol. 2008. no. 181. pp. 7230-7242.
87. Sharova NI, Litvina MM, Yarilin AA The line of IL-10 producing cells with the phenotypic plasmacytoid dendritic cells originating from the human thymus. Immunology.2010.31, №4. pp. 181-186 (in Russ).
88. Bollinger R.R., Barbas A.S., Bush E.L., Lin S.S., Parker W. Biofilms in the large bowen suggest anapparent function of the human vermiform appendix. J.Theor.Biol. 2007. no. 249. pp. 826-831.
89. Laurin M., Everett M.L., Parker W. The cecal appendix: one more immune component with a function disturbed by post-industrial culture. Anat. Record. 2011. 294.567-579.
90. Stein J., Ries J., Barrett K.E. Disruption of intestinal barrier function associated with experimental colitis: possible role of mast cells. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 1998. Vol. 274. pp. 203-209.

Авторы

Добродеева Лилия Константиновна
Д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки, главный научный сотрудник Лаборатории регуляторных механизмов иммунитета, директор Института
dobrodeevalk@mail.ru

Штаборов Вячеслав Анатольевич
К.б.н., старший научный сотрудник Лаборатории экологической иммунологии
shtaborov@mail.ru

Меньшикова Елена Александровна
К.б.н., старший научный сотрудник Лаборатории регуляторных механизмов иммунитета
vecaup24@yandex.ru

Институт физиологии природных адаптаций Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального центра комплексного изучения Арктики РАН им. акад. Н.П. Лаверова
Российская Федерация, 163061 г. Архангельск, пр. Ломоносова, 249

Authors

Lilia K. Dobrodeeva
Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Worker of Science, Chief Researcher of the Laboratory Regulatory mechanisms of immunity, Director of the Institute
dobrodeevalk@mail.ru

Vyacheslav A. Shtaborov
Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Ecological Immunology
shtaborov@mail.ru

Elena A. Menshikova
Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher of the Laboratory Regulatory mechanisms of immunity
vecaup24@yandex.ru

Institute of Environmental Physiology of Federal Center for Integrated Arctic Research Russian Academy of Sciences
Russian Federation, 163061, Arkhangelsk, Lomonosov Ave., 249