

УДК 612.017.1:616.3+612.018

*Е.А. Меньшикова, В.А. Штаборов***ИММУННЫЕ РЕАКЦИИ У ЖИТЕЛЕЙ СЕВЕРА ПРИ ПАТОЛОГИИ
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА**

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

*E.A. Menshikova, V.A. Staborov***IMMUNE REACTIONS IN NORTHERN PEOPLE WITH PATHOLOGY
OF THE GASTROINTESTINAL TRACT**

Institute of Physiology of Natural Adaptations of the Federal State Budgetary Institution of Science of the Federal Research Center for the Complex Study of the Arctic named after Academician N. P. Laverov of the Russian Academy of Sciences, Arkhangelsk, Russian Federation

Резюме. Функционирование иммунной системы тесно связано с активностью желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в том числе с его гормональными функциями. Толерантность к пищевым антигенам обеспечивается слизистым барьером муцинового типа, содержащим гликопротеины и иммуноглобулины класса А (IgA), а также активностью иммунного фона. Нарушение толерантности к пищевым антигенам возможно при недостаточной активности одной из указанных функций пищеварения. **Цель исследования** — выявить влияние содержания иммунных показателей и медиаторов пищеварения при хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта у жителей Севера. **Материалы и методы.** Проведено обследование 242 лиц Ненецкого автономного округа (п. Нельмин-Нос, п. Ревда) и 264 человек г. Архангельска. Обследование включало изучение иммунограммы, фенотипов лимфоцитов, содержание медиаторов пищеварения в крови, микрофлоры толстого кишечника. Изучали также концентрации сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G, E, цитокинов, онкофетальных антигенов — CA19-9, CA72-4, РЭА, гастроэнтерологических параметров с помощью иммуноферментного анализа. Проведен врачебный осмотр и анкетный опрос по специально разработанным вопросам. **Результаты.** В исследовании установлено, что системные иммунные реакции наиболее выражены при неспецифических колитах и хроническом панкреатите. При неспецифических колитах выявлен дефицит Т-хелперов и зрелых Т-клеток в крови на фоне лимфопролиферации, повышенного уровня содержания реактинов, IL-6 и гликопротеинов кишечной слизи. Панкреатит ассоциирован с клеточно-опосредованными реакциями в сочетании с реактиновым механизмом защиты. Толерантность к пищевым антигенам нарушается при увеличении концентраций в крови провоспалительного цитокина IL-6, IgE и дефицита IgA. **Заключение.** Заболевания ЖКТ сопровож-

Abstract. The functioning of the immune system is closely related to the activity of the gastrointestinal tract (GIT), including its hormonal functions. Tolerance to food antigens is provided by a mucous barrier of the mucin type, containing glycoproteins and immunoglobulins of class A (IgA), as well as the activity of the immune background. Violation of tolerance to food antigens is possible with insufficient activity of one of these digestive functions. **The aim of the study** was to reveal the effect of the content of immune parameters and mediators of digestion in chronic diseases of the gastrointestinal tract in the inhabitants of the North. **Materials and methods.** 242 persons of the Nenets Autonomous Okrug (Nelmin-Nos, Revda village) and 264 people of Arkhangelsk were examined. The examination included the study of the immunogram, the phenotypes of lymphocytes, the content of digestive mediators in the blood, the microflora of the large intestine. The concentrations of serum immunoglobulins of classes A, M, G, E, cytokines, oncofetal antigens — CA19-9, CA72-4, CEA, gastroenterological parameters with the help of enzyme immunoassay were also studied. A medical examination and questionnaire were conducted on specially developed questions. **Results.** The study found that systemic immune responses are most pronounced in cases of nonspecific colitis and chronic pancreatitis. In case of nonspecific colitis, there was a deficiency of T-helpers and mature T-cells in the blood on the background of lymphoproliferation, elevated levels of reactants, IL-6 and glycoproteins of intestinal mucus. Pancreatitis is associated with cell-mediated reactions in combination with a reactive defense mechanism. Tolerance to food antigens is disrupted with increasing concentrations of proinflammatory cytokine IL-6, IgE and IgA deficiency in the blood. **Conclusion.** Gastrointestinal diseases are accompanied by systemic and local immune reactions, the levels of which are higher for chronic pancreatitis and colitis.

ждаются системными и местными иммунными реакциями, уровни которых выше при хроническом панкреатите и колитах.

Ключевые слова: иммунные реакции, толерантность к антигенам, заболевания желудочно-кишечного тракта, медиаторы пищеварения, гликопротеины муцинового типа, жители Севера

Keywords: immune reactions, tolerance to antigens, diseases of the gastrointestinal tract, digestive mediators, mucin-type glycoproteins, inhabitants of the North

Конфликт интересов отсутствует.	There is no conflict of interest.
Контактная информация автора, ответственного за переписку: Меньшикова Елена Александровна, vecaup24@yandex.ru	Contact information of the author responsible for correspondence: Elena A. Menshikova vecaup24@yandex.ru
Дата поступления 09.04.2018	Received 09.04.2018
Образец цитирования: Меньшикова Е.А., Штаборов В.А. Иммунные реакции у жителей Севера при патологии желудочно-кишечного тракта. Вестник уральской медицинской академической науки. 2018, Том 15, №2, с. 278–284, DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-2-278-284	For citation: Menshikova E.A., Staborov V.A. Immune Reactions in Northern People with Pathology of the Gastrointestinal Tract. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2018, Vol. 15, no. 2, pp. 278–284. DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-2-278-284 (In Russ)

Введение

Высокий уровень заболеваемости на Севере обусловлен, в первую очередь, формированием экологически зависимых вторичных иммунодефицитов [1]. Болезни системы пищеварения, в том числе панкреатит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, широко распространены среди населения Северных территорий, уровни первичной и общей заболеваемости значительно выше по сравнению с таковыми в среднем по РФ [2, 3]. 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 [4]. Недостаточность защитной функции кишечника ассоциирована с инфицированием патогенными представителями, а также с дефицитом секреторного IgA и медиаторов пищеварения [5, 6]. Компенсаторно-приспособительные и патологические процессы, протекающие в кишечнике, неизбежно сказываются на деятельности других органов и систем организма [7, 8]. Наиболее частой причиной нарушения процессов пищеварения является патология органов гастродуоденальной зоны, сопровождающаяся секреторной недостаточностью желудка и поджелудочной железы, печени и тонкой кишки [9]. Повышение содержания мукополисахаридов в покровном эпителии и слизи

увеличивает сопротивляемость атрофической слизистой оболочки по отношению к термическому, химическому и инфекционному воздействию [10, 11].

Желудочно-кишечный тракт входит в число наиболее значительных органов, содержащих клетки диффузной нейроиммуноэндокринной системы. Имеется информация о том, что функционирование иммунной системы тесно связано с гормональной активностью желудочно-кишечного тракта [8, 12]. Пептидный гормон гастрин-17 стимулирует моторику, желудочную секрецию, усиливает действие холецистокинина на секрецию ферментов, предшественниками которых являются пепсиногены [9, 13, 14].

Цель исследования — выявить взаимосвязь иммунных реакций и медиаторов пищеварения при хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта у жителей Севера.

Материалы и методы

Проведено обследование 242 лиц Ненецкого автономного округа (п. Нельмин-Нос, п. Ревда) и 264 человек г. Архангельска (в возрасте 30–60 лет). Среди обследуемых жителей Заполярья у 126 человек, по данным медицинской документации и врачебного обследования, регистрировали болезни ЖКТ, в том числе в 52 случаях — неспецифический колит, у 30 лиц — хронический панкреатит, в 26 случаях — язвенная

болезнь ЖКТ и у 18 лиц — гастрит. Обследовали 106 человек г. Архангельска с заболеваниями ЖКТ. Регистрировали в 41 случае язвенную болезнь ЖКТ и у 26 лиц — гастрит, колит установлен в 16 случаях, хронический панкреатит отмечен у 23 человек. Комплексное обследование проведено специалистами с врачебным осмотром и изучением медицинской документации. Все исследования проводились с согласия волонтеров и в соответствии с требованиями Хельсинской Декларации Всемирной Медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований (2000 г.). Лабораторные исследования проведены на базах ИФПА ФГБУН ФИЦКИА РАН и медицинской компании «Биолам» г. Архангельска. Обследование включало изучение иммунограммы, фенотипов лимфоцитов, содержание медиаторов пищеварения (гастрин-17, нейромедиатор SP, гистамин) в периферической венозной крови, микрофлоры толстого кишечника. Цитограмму, фагоцитоз изучали в мазках, которые фиксировали смесью Никифорова и окрашивали по Романовскому–Гимзе; подсчет производился из расчета на 100 клеток. Изучали также концентрации сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G, E, цитокинов, онкофетальных антигенов ЖКТ — СА19-9, СА72-4 и раково-эмбрионального антигена (РЭА) с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Содержание гастроэнтерологических параметров — гастрин-17, нейропептид SP, гистамин в сыворотке периферической крови определяли иммуноферментным анализом с использованием набора Biochit Gastro Panel (США), Peninsula Laboratories (LLC Member of the Bachem Group, USA) и IBL Histamine ELISA. Для характеристики иммунной системы изучали содержание в крови фенотипы лимфоцитов, характеризующих процессы активизации, дифференцировки, пролиферации и апоптоза иммунокомпетентных клеток. Содержание фенотипов лимфоцитов и субпопуляционный состав клеток анализировали методом проточной цитометрии с помощью аппарата Epics XL фирмы Beckman Coulter (США) реактивами «Beckman Coulter Company», используя многопараметрический анализ клеток и определяли с помощью непрямой иммунопероксидазной реакцией реактивами НПЦ «Мед-БиоСпектр», г. Москва. Количество клеток подсчитывали на микроскопе Nikon Eclipse Ni-U, Япония. Иммуноферментный анализ оценивали с помощью фотометра Multiscan MS фирмы Labsystems (Финляндия) при длине волны 450 нм. Оценку состава и количества микрофлоры производили при помощи микроскопии и бактериологическими методами. Результаты исследования обработаны с использованием программы Statistica 6.0. Генеральная совокупность — жители Севера Европейской территории России. Статистическая обработка проводилась непараметрическим ме-

тодом. Для оценки полученных данных манипулировали методами описательной статистики с определением средней величины, величины средней ошибки, минимальных и максимальных значений изучаемых параметров, а также стандартного отклонения. Корреляционный анализ параметров проведен с учетом ранговой корреляции Спирмена с определением коэффициента корреляции (r) и оценки его достоверности (p). Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался за $p < 0,05$ [15]. Проведен врачебный осмотр и анкетный опрос по специально разработанной анкете, который включал вопросы по здоровью и питанию жителей Севера. Основные задачи исследования: 1. Выявить особенности иммунных реакций при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. 2. Обосновать критерии риска формирования вторичных иммунодефицитов, формирующихся в результате функционального нарушения пищеварения и к пищевым антигенам.

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ уровня заболеваемости желудочно-кишечного тракта у жителей Заполярья и г. Архангельска свидетельствуют о том, что среди лиц Арктического региона выше частота болезней толстого кишечника — колиты (в $41,27 \pm 1,23\%$ случаев). У лиц г. Архангельска выше уровень заболеваний язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки — в $38,68 \pm 1,51\%$ (рис. 1). Частота регистрации выявления болезней желудочно-кишечного тракта по результатам обследования и данных медицинской документации в Арктическом регионе составила — $52,01 \pm 0,60\%$, в г. Архангельск — $40,15 \pm 0,59\%$.

Повышенный уровень заболеваемости язвенной болезни ЖКТ у взрослых жителей г. Архангельска ассоциирован с дефицитом содержания нейромедиатора SP ($0,69 \pm 0,02$ нг/мл, в $76,19 \pm 2,07\%$) и иммуноглобулина класса А ($0,92 \pm 0,02$ г/л, в $69,04 \pm 1,09\%$).

У жителей Заполярья регистрируется повышенный уровень колитов, который связан с реактивным механизмом защиты на фоне повышенного содержания лимфоцитов CD23+ ($0,54 \pm 0,05 \times 10^9$ кл/л, в $73,08 \pm 1,64\%$), IgE ($121,19 \pm 19$ МЕ/мл, в $59,62 \pm 1,48\%$) и гистамина ($2,43 \pm 0,03$ нг/мл, в $82,69 \pm 1,74\%$).

На рисунке 2 представлено абсолютное содержание фенотипов лимфоцитов в периферической крови в зависимости от нозологии желудочно-кишечных заболеваний жителей Арктического региона.

Установлено, что при язвенной болезни ЖКТ наиболее часто регистрируется дефицит содержания IgA в $43,75 \pm 2,19\%$ случаев ($p = 0,02$). В $81,25 \pm 2,13\%$ случаев отмечен дефицит содержания гастрин-17 ($0,89 \pm 0,09$ пмоль/л, $p = 0,04$), а также нейромедиатора SP (в $87,25 \pm 3,09\%$ случаев со средним содержанием — $0,69 \pm 0,02$ нг/мл, $p = 0,049$).

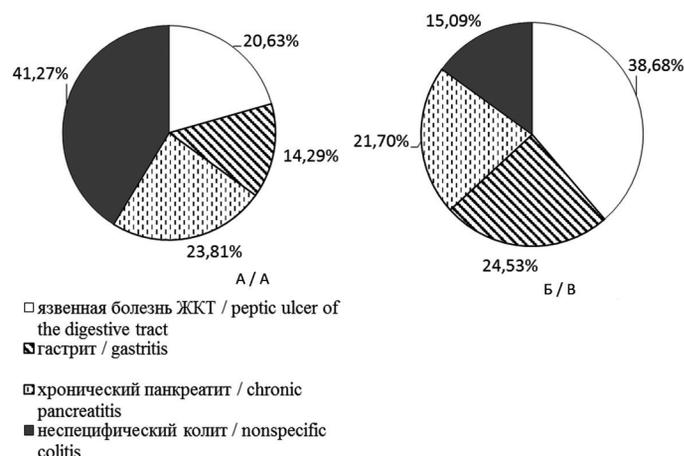


Рисунок 1. Структура болезней (%) желудочно-кишечного тракта у жителей Заполярья (А) и г. Архангельска (Б)

Figure 1. Structure of diseases (%) of the gastrointestinal tract in the inhabitants of the Arctic Circle (A) and the city of Arkhangelsk (B)

При гастритах отличительной особенностью системных иммунных реакций является высокий уровень дефицита сывороточного IgA (в $41,8 \pm 2,47\%$, $0,68 \pm 0,03$ г/л, $p=0,02$), увеличение частоты регистрации повышенных концентраций в крови гликопротеинов (РЭА) — $23,5 \pm 1,9\%$; частота регистрации повышенных концентраций РЭА у жителей Архангельска в 2 раза ниже.

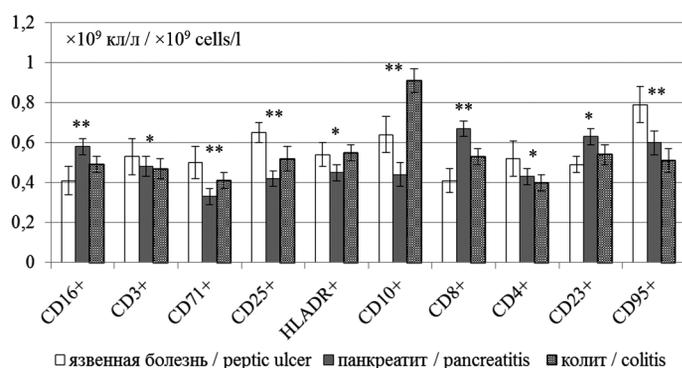


Рисунок 2. Содержание фенотипов лимфоцитов в периферической крови при заболеваниях желудочно-кишечного тракта жителей Арктики (* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$)

Figure 2. The content of phenotypes of lymphocytes in peripheral blood for diseases of the gastrointestinal tract of persons of the North (* $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$)

При хроническом панкреатите установлен высокий уровень содержания в периферической крови натуральных киллеров (CD16+) в $63,33 \pm 2,64\%$ случаев (при средних концентрациях — $0,58 \pm 0,04 \times 10^9$ кл/л, $p=0,01$) и цитотоксических лимфоцитов — CD8+ (со-

ответственно в $56,7 \pm 2,49\%$ случаев и $0,67 \pm 0,08 \times 10^9$ кл/л, $p=0,01$). Частота регистрации повышенных уровней РЭА отмечены у $13,3 \pm 1,9\%$ лиц, средние концентрации при панкреатите не превышали пределы физиологических значений и составили $1,07 \pm 0,06$ нг/мл. Установлено также повышение содержания в крови лимфоцитов с рецептором к FcIg CD23+ в $76,7 \pm 2,9\%$ ($0,63 \pm 0,04 \times 10^9$ кл/л, $p=0,04$). Рецептор к Fc (FcRII) обеспечивает клетке способность антителозависимой цитотоксичности, наличие его у фенотипа CD23+ связано с включением в данную реакцию IgE, содержание которых выше нормы установлено у $46,76 \pm 2,26\%$ больных при его умеренном уровне средней концентрации ($112,02 \pm 1,34$ МЕ/мл). Отмечены положительные корреляционные взаимосвязи между IgE и CD8+ ($r=0,3$, $p=0,04$), а также с CD16+ ($r=0,67$, $p=0,03$). Появление повышенных уровней IgE ассоциировано с усилением активности иммунной реакции эозинофилами ($0,35 \pm 0,05 \times 10^9$ кл/л) и базофилами ($0,14 \pm 0,06 \times 10^9$ кл/л).

При хронических неспецифических колитах наиболее выражена реакция со стороны фенотипа CD10+, активированных и готовых к пролиферации лимфоцитов, содержание которых было повышено у $55,92 \pm 1,27\%$ больных при среднем содержании $0,91 \pm 0,06 \times 10^9$ кл/л ($p=0,009$). Активизация лимфопротиперации является компенсаторной реакцией. Есть основание считать, что резкое увеличение пролиферации при хроническом колите происходит за счет В-лимфоцитов, так как количество активированных и дифференцирующих Т-лимфоцитов в зависимости от нозологии не имели статистических различий (рис.2). Концентрации Т-хелперов (CD4+) были значительно занижены с дефицитом их содержания в $71,15 \pm 1,61\%$ случаев на фоне дефицита содержания зрелых Т-лимфоцитов (CD3+) — $0,47 \pm 0,05 \times 10^9$ кл/л, $p=0,04$. Таким образом, можно предположить, что фоном для хронического развития воспаления в толстом кишечнике является выраженный дефицит зрелых Т-клеток с риском развития Т-хелперного иммунодефицита. Хроническое поражение толстого кишечника отличается наиболее высокими концентрациями реактинов (IgE) у $60,98 \pm 1,48\%$ лиц при среднем их содержании — $121,19 \pm 1,76$ МЕ/мл, $p=0,03$, гистамина — $2,43 \pm 0,03$ нг/мл в $82,69 \pm 1,74\%$ случаев и эозинофилов — $0,43 \pm 0,09 \times 10^9$ кл/л, $p=0,01$ в $32,7 \pm 1,09\%$ случаев. Выявлен повышенный уровень содержания лимфоцитов с фенотипом CD23+ при среднем уровне содержания $0,54 \pm 0,05 \times 10^9$ кл/л, $p=0,04$. Известно, что IgE приводит к усилению барьерных функций слизистой, повышению секреции полисахаридов муцинового типа; синтез реактинов активизируется в тех случаях, когда снижается уровень базальной клеточной активизации, при дефиците секреторных IgA и в результате длительного антигенного раздражения [7, 10,

16, 17]. При хронических колитах наиболее часто выявляются повышенные концентрации в периферической крови гликопротеинов муцинового типа: СА19-9 в $26,75 \pm 1,71\%$ случаев при среднем уровне содержания — $26,89 \pm 0,46$ МЕ/мл, СА72-4 в $13,3 \pm 1,21\%$ лиц — $2,04 \pm 0,19$ нг/мл и РЭА в $43,3 \pm 1,21\%$, $3,47 \pm 0,17$ нг/мл. Увеличение продукции гликопротеинов муцинового типа может быть связано с необходимостью более высокой степени защиты барьерных тканей. Сам воспалительный процесс характеризуется формированием реактивного иммунного ответа и повышенным уровнем провоспалительного цитокина ИЛ-6, которые играют существенную патологическую роль в развитии воспалительного процесса. Известно, что слизь муцинового типа вырабатывается в основном бокаловидными клетками эпителия ворсинок, покрывающими энтероциты со стороны просвета кишки. Слизь состоит из муцина, солей, белкового компонента слизи включает альбумин, иммуноглобулины (в основном секреторный IgA (sIgA)), а также $\alpha 1$ — антитрипсин, лизоцим, лактоферрин и эпителиальный фактор роста [12, 18]. Слизь не подвергается перевариванию благодаря устойчивости к действию ферментов и защищает эпителий от литического действия ферментов микрофлоры, панкреатического сока и желчи. Чрезмерная секреция слизи обуславливает увеличение концентрации гликопротеидов в крови, что используется в качестве онкомаркеров. Увеличение содержания гликопротеидов в крови обусловлено повышенным уровнем секреции, скорее всего, связано с необходимостью более эффективной защиты со стороны покровного эпителия слизистых путем активизации неспецифических функций барьерных органов и местных реакций иммунитета [10, 16].

При сравнении выраженности системных иммунных реакций при хронических колитах у жителей Арктического региона и г. Архангельска установлено, что частота регистрации Т-хелперных дефицитов и признаков инфекционной гиперчувствительности у жителей Заполярья в 1,5–2 раза выше.

Содержание микрофлоры толстого кишечника при изучаемой в работе патологии ЖКТ характеризуется

значительным увеличением анаэробных представителей и гноеродных кокков, действия которых нарушают пищеварительную активность кишечника. Кроме того, отмечен высокий уровень выявления грибов рода *Candida* (30,12%) и паразитов ($26,79 \pm 0,45\%$). Отмечено, что у жителей г. Архангельска заметно ниже частота регистрации паразитарного инфицирования ($13,39 \pm 1,82\%$).

Итак, хронические воспалительные заболевания ЖКТ сопровождаются системными иммунными реакциями с увеличением содержания выше общепринятых физиологических границ провоспалительных цитокинов, реактивов и активированных Т-лимфоцитов. Уровень выраженности иммунных реакций заметно выше у больных, проживающих в условиях Заполярья. Установлены некоторые особенности иммунных реакций в зависимости от нозологии ЖКТ. При хронических колитах Арктического региона выше частота регистрации Т-хелперных дефицитов и признаков инфекционной аллергии. Для панкреатитов наиболее характерны клеточно-опосредованные реакции цитотоксических Т-лимфоцитов и натуральных киллеров. При хронических гастритах и язвенной болезни ЖКТ чаще проявляется дефицит сывороточного IgA в сочетании с дефицитом содержания гастрин-17 и нейромедиатора SP.

Выводы

1. Заболевания ЖКТ сопровождаются системными и местными иммунными реакциями, уровни которых выше при хроническом панкреатите и колитах.
2. Повышенный уровень заболеваемости язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки ассоциирован с дефицитом содержания в крови субстанции SP и IgA.
3. Повышенный уровень регистрации болезней толстого кишечника (колит) в Арктике взаимосвязан с более высокими реакциями с участием CD23+, IgE.
4. Особенностью иммунного фона для панкреатита является наиболее выраженная активизация клеточно-обусловленной цитотоксичности со стороны натуральных киллеров и Т-лимфоцитов CD8+.

ЛИТЕРАТУРА

1. Добродеева Л. К. Иммунологическое районирование. Сыктывкар: Коми НЦ УрО РАН. 2001. С. 112.
2. Скворцов В. В., Одинцов В. В. Актуальные вопросы диагностики и лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Медицинский алфавит. Больница. 2010. № 4. С. 13-17.
3. Никифоров Н. А., Карапетян Т. А., Доршакова Н. В. Оценка заболеваемости язвенной болезнью населения европейского Севера России. Экология человека. 2015. № 12. С. 53–58.
4. Бояринова А. М., Орлов Ф. В., Ротарь О. П., Могучая В. Особенности питания как фактор риска неинфекционных заболеваний в российской и эстонской популяциях. Трансляц. Мед. 2014. 1. С. 82-91.
5. Штаборов В. А. Соотношение общих и местных реакций иммунной защиты у жителей Севера. автореферат. г. Архангельск, 2009 г. С. 17.
6. Меньшикова Е. А. Взаимосвязь иммунологической реактивности и состояния желудочно-кишечного тракта жителей Севера. Вестник Уральской медицинской академической науки, №4, 2012 г. С. 135.
7. Беляков И. М. Иммунная система слизистых. Иммунология. 1997, №4. С.7-12.
8. А. В.Трофимов, И. В. Князькин, И. М. Кветной. Нейроэндокринные клетки желудочно-кишечного тракта в моделях преждевременного старения. Спб.: Изд-во ДЕАН, 2005. – 208 с.
9. Халиф И. Л., Лоранская И. Д. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона), клиника, диагностика и лечение. М.: «Миклош», 2004., 88 с. ISBN 5-9005 18-33-7.
10. Пальцев А. И., Воложанина А. Г. Особенности адаптивно-компенсаторных процессов у пациентов пожилого возраста с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Сиб. консилиум. 2007. №7(62). С. 223-224.
11. Добродеева Л. К., Е. В. Сергеева. Состояние иммунной системы в процессе старения. Екатеринбург: РИО УрО РАН, 2014. – 136 с.
12. Hammarström S. The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues. Semin. Cancer Biol., 1999 Apr. V. 9 (2). P. 67-81.
13. Пюрвеева К. В., Лапина Т. Л., Ивашкин В. Т., Конюкова М. Ю. [и др.]. Значение сывороточных показателей пепсиногена I, пепсиногена II и гастрин-17 в диагностике атрофического гастрита. Рос. Журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2002. Т. 12, №3. С. 46-52.
14. Бурдина Е. Г., Майорова Е. В., Григорьева Е. В. [и др.]. Гастрин-17 и пепсиноген I в оценке состояния слизистой оболочки желудка. Российский медицинский журнал. 2006. №2. С. 9 – 11.
15. Сергиенко В. И., Бондарева И. Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2006. 304 с.

REFERENCES

1. Dobrodeeva L.K. Immunological zoning. Syktyvkar: Komi Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences [Syktyvkar: Komi NC UrO RAN]. 2001. P. 112. (in Russ)
2. Skvortsov V. V., Odintsov V. V. Actual problems of diagnosis and treatment of peptic ulcer of the stomach and duodenum. Medical alphabet. Hospital = Medicinskij alfavit. Bol'nica. 2010. No. 4. pp. 13-17. (in Russ)
3. Nikiforov N. A., Karapetyan T. A., Dorshakova N. V. Estimation of the incidence of peptic ulcer disease in the population of the European North of Russia. Ecology of man = Ekologiya cheloveka. 2015. No.12. pp. 53-58. (in Russ)
4. Boyarinova A.M., Orlov F.V., Rotar O.P., Moguchaya V. Peculiarities of nutrition as a risk factor of non-infectious diseases in Russian and Estonian populations. Translyac. Med. 2014. No. 1. pp. 82-91. (in Russ)
5. Staborov V.A. The ratio of general and local reactions of immune defense in the inhabitants of the North. Avtoreferat. Arkhangelsk, 2009. 17 p. (in Russ)
6. Menshikova E.A. Interrelation of immunological reactivity and the state of the gastrointestinal tract of the inhabitants of the North [Vzaimosvyaz' immunologicheskoy reaktivnosti i sostoyaniya zheludochno-kishechnogo trakta zhitelej Severa]. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science, No. 4, 2012. p. 135. (in Russ)
7. Belyakov I.M. Immune system of mucous membranes. Immunology = Immunologiya. 1997, No. 4. pp. 7-12. (in Russ)
8. A.V. Trofimov, I.V. Knyazkin, I.M. Kvetnoy. Neuroendocrine cells of the gastrointestinal tract in premature aging models. St. Petersburg: Publishing house of the DEAN, 2005. 208 p. (in Russ)
9. Khalif I.L., Loranskaya I.D. Inflammatory bowel diseases (ulcerative colitis and Crohn's disease), clinic, diagnosis and treatment. M.: «Miklosh» 2004., 88 p. ISBN 5-9005 18-33-7. (in Russ)
10. Paltsev A.I., Volozhanina A.G. Peculiarities of adaptive-compensatory processes in elderly patients with gastroesophageal reflux disease. Sib. a consultation. 2007. No. 7 (62). pp. 223-224. (in Russ)
11. Dobrodeeva L. K., E. V. Sergeeva. The state of the immune system in the aging process. Ekaterinburg: RIO UB RAS [RIO UrO RAN]. 2014. 136 p. (in Russ)
12. Hammarström S. The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues. Semin. Cancer Biol., 1999 Apr. V. 9 (2). pp. 67-81.
13. Pyurveeva K. V., Lapina T. L., Ivashkin V. T., Konyukova M. Yu. et al. The importance of serum pepsinogen I, pepsinogen II and gastrin-17 in the diagnosis of atrophic gastritis. Ros. Jour. gastroenterol., hepatol., coloproctol = Ros. ZHurn. gastroehnterol.,

16. Добродеева Л. К., Самодова А.В., Патракеева В.П. Соотношение микрофлоры и реакций врожденного иммунитета в мукозо-ассоциированной лимфоидной ткани. Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия: Медико-биологические науки. 2015. № 2. С. 71-80.
17. Griffith O.K., Lyang Y., Onguru D. et al. CD23 bound IgE augments and dominates recall responses through human naïve B cells. *Immunol.* 2011. V. 186. No 2. P. 1060.
18. Hammarström S., Baranov V. Is there a role for CEA in innate immunity in the colon. *Trends In Microbiology [Trends Microbiol]* 2001 Mar; Vol. 9 (3), pp. 119-125.
14. Burdina E.G., Mayorova E.V., Grigorieva E.V. et al. Gastrin-17 and pepsinogen I in the evaluation of the gastric mucosa. *Russian medical journal = Rossijskij medicinskij zhurnal.* 2006. No. 2. pp. 9-11. (in Russ)
15. Sergienko V.I., Bondareva I.B. *Mathematical statistics in clinical studies.* 2nd ed., Revised. and additional. Moscow: GEOTAR-Media, 2006. 304 p. (in Russ)
16. Dobrodeeva L.K., Samodova A.V., Patrakeeva V.P. Ratio of microflora and reactions of innate immunity in mucosa-associated lymphoid tissue. *Bulletin of the Northern (Arctic) Federal University. Series: Medical and Biological Sciences = Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) federal'nogo universiteta. Seriya: Mediko-biologicheskie nauki.* 2015. No. 2. pp. 71-80. (in Russ)
17. Griffith O.K., Lyang Y., Onguru D. et al. CD23 bound IgE augments and dominates recall responses through human naïve B cells. *Immunol.* 2011. V. 186. No. 2. p. 1060.
18. Hammarström S., Baranov V. Is there a role for CEA in innate immunity in the colon. *Trends in Microbiology* 2001 Mar; Vol. 9 (3), pp. 119-125.

 Авторы

Меньшикова Елена Александровна
К.б.н., старший научный сотрудник лаборатории регуляторных механизмов иммунитета.
e-mail: vecaup24@yandex.ru

Elena A. Menshikova
Cand.Sci.(Biol.), Senior researcher, Laboratory of Regulatory Mechanisms of Immunity
vecaup24@yandex.ru

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

Vyacheslav A. Staborov
Cand.Sci.(Biol.), Senior researcher, Laboratory of Ecological Immunology
schtaborov@mail.ru

Институт физиологии природных адаптаций Федерального исследовательского центра комплексного изучения Арктики им. академика Н.П. Лаврова РАН
Российская Федерация, 163000, г. Архангельск, пр. Ломоносова, 249

Institute of Physiology of Natural Adaptations of the Federal Research Center for Complex Arctic Studies named after Academician N. P. Laverov of the RAS
Russian Federation, 163000, Arhangelsk, Lomonosova av., 249

Authors