

УДК [612.323+612.018]:612.017(470)

Е. А. Меньшикова

ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДНОГО ГОРМОНА ЖЕЛУДКА И ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ НА АКТИВНОСТЬ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ ЖИТЕЛЕЙ СЕВЕРНЫХ ТЕРРИТОРИЙ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

EFFECT OF PEPTIDE HORMONE FROM THE STOMACH AND DIGESTIVE ENZYMES ON THE ACTIVITY OF IMMUNE REACTIONS OF RESIDENTS OF THE NORTHERN TERRITORIES OF THE RUSSIAN FEDERATION

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

Резюме. В работе проведено обследование взрослых жителей Севера с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и без признаков нарушения органов желудочно-кишечного тракта. Известно, что болезни системы пищеварения относятся к индикаторной патологии жителей северных территорий [1]. Полученные данные позволяют считать, что уровень содержания медиаторов пищеварения (гастрин-17, нейропептид SP) в крови оказывают существенное влияние на иммунный статус организма и на толерантность к пищевым антигенам. Известно, что функционирование иммунной системы тесно связано с активностью желудочно-кишечного тракта, в том числе с его гормональными функциями. **Цель исследования** — выявить взаимосвязь влияния медиаторов пищеварения на активность иммунных реакций и состояния желудочно-кишечного тракта жителей северных территорий РФ. **Материалы и методы.** Проведено обследование взрослых лиц Севера. Обследование включало изучение фенотипов лимфоцитов — не прямой иммунопероксидазной реакцией с использованием моноклональных антител и методом проточной цитометрии. Количество и соотношение клеток гемограммы подсчитывали в мазках крови, окрашенных по методу Романовского-Гимза. Уровень содержания гастрин-17, ферментов, нейропептида SP, а также иммуноглобулинов и цитокинов определяли методом ИФА. **Результаты.** Низкий уровень содержания гастрин-17 формирует риск развития реактивного механизма защиты на фоне дефицита содержания нейро-

Abstract. In this paper, we surveyed adult residents of the North with diseases of the gastrointestinal tract and without signs of damage to the organs of the gastrointestinal tract. It is known that diseases of the digestive system are related to the indicator pathology of the inhabitants of the northern territories [1]. The data obtained suggest that the level of content of mediators of digestion (gastrin-17, neuropeptide SP) in the blood have a significant impact on the immune status of the body and on tolerance to food antigens. It is known that the functioning of the immune system is closely related to the activity of the gastrointestinal tract, including its hormonal functions. **The purpose of the study** is to identify the relationship of the influence of mediators of digestion on the activity of immune reactions and the state of the gastrointestinal tract of residents of the northern territories of the Russian Federation. **Materials and methods.** A survey of adults of the North. The examination included the study of lymphocyte phenotypes — an indirect immunoperoxidase reaction using monoclonal antibodies and flow cytometry. The number and ratio of hemogram cells were counted in blood smears stained according to the Romanovsky-Giemsa method. The levels of gastrin-17, enzymes, neuropeptide SP, as well as immunoglobulins and cytokines were determined by ELISA. **Results.** Low levels of gastrin-17 form a risk for the development of the reagent defense mechanism against the deficiency of the neurotransmitter SP and class A. immunoglobulin. It has been revealed that the level of digestive enzymes in peripheral blood increases in diseases of the gastrointestinal tract. The

медиатора SP и иммуноглобулина класса А. Выявлено, что при заболеваниях желудочно-кишечного тракта увеличивается уровень содержания ферментов пищеварения в периферической крови. Повышенное содержание ферментов (α -амилаза, АСТ и АЛТ) стимулируют секрецию TNF- α , реагинов на фоне увеличения уровня содержания киллерных и цитотоксических лимфоцитов. **Заключение.** Недостаточность вазомоторной функции желудочно-кишечного тракта в результате дефицита содержания гастрин-17 и нейромедиатора SP у больных лиц ассоциирована с недостатком IgA и риском развития антителообразования по реагиновому механизму защиты. Повышенное содержание ферментов пищеварения инициируют секрецию TNF- α с увеличением активности клеточно-опосредованной цитотоксичности и развития антителозависимого ответа с участием реагинов.

Ключевые слова: иммунные реакции, гормоны, ферменты, заболевания желудочно-кишечного тракта, жители северных территорий РФ

increased content of enzymes (α -amylase, AST and ALT) stimulate the secretion of TNF- α , reagins against the background of increasing levels of killer and cytotoxic lymphocytes. **Conclusion.** The lack of vasomotor function of the gastrointestinal tract as a result of a deficiency in the content of gastrin-17 and the neurotransmitter SP in patients is associated with a lack of IgA and the risk of the development of antibody production by a reagin-mediated defense mechanism. Elevated levels of digestive enzymes initiate TNF- α secretion with an increase in the activity of cell-mediated cytotoxicity and the development of an antibody-dependent response involving reagins.

Keywords: immune reactions, hormones, enzymes, diseases of the gastrointestinal tract, residents of the northern territories of the Russian Federation

Конфликт интересов отсутствует.
Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Меньшикова Елена Александровна
vecaup24@yandex.ru

Дата поступления 15.04.2019.

Образец цитирования:

Меньшикова Е.А. Влияние пептидного гормона желудка и пищеварительных ферментов на активность иммунных реакций жителей северных территорий Российской Федерации. Вестник уральской медицинской академической науки. 2019, Том 16, №2, с. 153–158, DOI: 10.22138/2500-0918-2019-16-2-153-158

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Elena A. Menshikova
vecaup24@yandex.ru

Received 15.04.2019.

For citation:

Menshikova E.A. Effect of peptide hormone from the stomach and digestive enzymes on the activity of immune reactions of residents of the northern territories of the Russian Federation. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2019, Vol. 16, no. 2, pp. 153–158. DOI: 10.22138/2500-0918-2019-16-2-153-158 (In Russ)

Введение

Действие экстремальных факторов на организм человека способствуют формированию так называемого «северного профиля здоровья». Важное значение в организме человека имеет система пищеварения как внешнее звено функциональной системы питания, осуществляющей связь внешней среды с внутренней средой организма [2, 3]. Иммунная система контролирует постоянство внутренней среды человека и является интегральным показателем здоровья. Напряжение иммунного фона обуславливает сокращение резервных возможностей своевременного иммунного ответа [4]. Основным неблагоприятным фактором, воздействующим на организм человека в условиях Арктики является дефицит тепла [5].

Имеется информации о том, что функционирование иммунной системы тесно связано с гормональной активностью желудочно-кишечного тракта. Желудочно-кишечный тракт входит в число наиболее значительных органов, содержащих клетки диффузной нейроэндокринной системы. Пептидный гормон относит-

ся к важным эндогенным гормонам, от которого зависят не только физиологические функции желудка, но и развитие патологического процесса в нем, в том числе язвообразование [6, 7]. Известно, что гастрин-17 стимулирует моторику и секрецию желудочно-кишечного тракта, усиливает действие холецистокинина на секрецию ферментов, предшественниками которых являются пепсиногены [6, 8]. Медиаторы пищеварения (гастрин-17, нейропептид SP и пепсиноген-1) обеспечивают секрецию желудочного сока, ферментов, двигательную активность желудочно-кишечного тракта. Любые отклонения от физиологических процессов желудочно-кишечного тракта приводят к нарушениям метаболизма, повреждению органов пищеварения, изменению структуры нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта и сокращению резервных возможностей регуляции нормального функционирования. [9, 10]. Наиболее частой причиной расстройств пищеварения является патология органов гастродуоденальной зоны, сопровождающаяся секреторной недостаточностью желудка и поджелудочной

железы, печени и тонкой кишки. Высокий уровень заболеваемости обусловлен в первую очередь недостатками защитных иммунных механизмов [11, 12].

Цель исследования — выявить взаимосвязь влияния медиаторов пищеварения на активность иммунных реакций и состояния желудочно-кишечного тракта жителей северных территорий РФ.

Материалы и методы

Проведен анкетный опрос лиц, проживающих на севере Европейской части РФ, для оценки особенностей питания и состояния здоровья жителей Севера. Исследования проведены в соответствии с требованиями Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований (2000). Проведено комплексное обследование 153 человек, которое включало изучение иммунного статуса взрослых лиц п. Нельмин Нос Ненецкого автономного округа и жителей п. Ревда Мурманской области (в возрасте 30–55 лет). Лабораторные исследования выполнены на базе ИФПА ФГБУН ФИЦКИА РАН и медицинской компании «Биолам» г. Архангельск. Для характеристики иммунной системы изучали содержание в периферической крови фенотипов лимфоцитов, характеризующих процессы активизации, дифференцировки, антителообразования и апоптоза иммунокомпетентных клеток. Фенотипы лимфоцитов изучали с помощью проточной цитометрии (аппарат Epics XL, реактивы Immunotech a Beckman Coulter) и методом непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием моноклональных антител (реактивами НПЦ «МедБиоСпектр» и «Сорбент», г. Москва). Цитограмму и фагоцитоз нейтрофилов изучали в мазках, которые фиксировали по Май-Грюнвальду и окрашивали по Романовскому-Гимзе. Подсчет клеток в мазках крови производился с помощью микроскопа (Nikon Eclipse Ni-U) из расчета на 100 клеток. В сыворотке крови изучали содержание гастрин-17, пепсиногенов, нейропептида SP, гистамина иммуноферментным анализом («Bio-Rad», Франция) с использованием наборов: Biochit Gastro Panel (США), Peninsula Laboratories IBL, Histamine ELISA. Содержание цитокинов и иммуноглобулинов также изучали методом иммуноферментного анализа. Методами биохимического анализа определяли содержание пищеварительных ферментов (α -амилаза, АСТ, АЛТ).

Математический анализ результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ «Microsoft Excel 2010» и «Statistica 7.0» («StatSoft», США). Для оценки полученных данных манипулировали методами описательной статистики с определением средней арифметической величины (M), величины средней ошибки (m). Уровень дисбалансов иммунологических показателей рассчитывался по данным частоты регистрации повышенных и пониженных

их концентраций относительно нормативных пределов физиологических колебаний. Корреляционный анализ проведен с использованием ранговой корреляции Спирмена с определением коэффициента корреляции (r) и оценки его достоверности (p). Критический уровень значимости принимался за $p < 0,05$ [13, 14].

Результаты исследования и их обсуждение

Заболевания ЖКТ у жителей Заполярья занимают основное место среди структуры заболеваемости, анализируемой по нашим анкетным данным. При низком содержании гастрин-17 ($< 3,0$ пмоль/л) болезни ЖКТ регистрировали у 75 взрослых лиц (69,4% случаев). Наиболее низкий уровень гормона выявлен при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки ($0,89 \pm 0,09$ пмоль/л), при колитах среднее содержание в крови гастрин-17 составил $1,84 \pm 0,05$ пмоль/л, при панкреатитах — $2,15 \pm 0,12$ пмоль/л ($p < 0,05$). Дефицит содержания в крови нейромедиатора SP ($< 1,0$ нг/мл) установлен только при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки (у 23 больных в 88,46% случаев); при панкреатитах и колитах низких концентраций нейромедиатора не установлено ($1,31 \pm 0,05$ и $1,45 \pm 0,04$ нг/мл, соответственно). Дефицит содержания IgA наблюдали у 11 больных с язвенной болезнью (42,37% случаев) и соответственно в 26,67% (8 человек) и 26,92% (14 человек) у больных с панкреатитом и колитом. Таким образом, дефицит гастрин-17 является достоверным критерием риска (100%) язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. Достаточно часто при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки регистрируется дефицит содержания в крови нейромедиатора SP. Известно, что недостаток нейромедиатора SP обуславливает недостаточную активность васкулярной сети и микроциркулярного русла [3, 15], что может иметь значение в формировании острых стрессовых гастродуоденальных язвенных процессов. Появление признаков гиперэргических реакций с увеличением содержания реактина (IgE) наблюдали у 54 больных, в том числе у 32 больных с диагнозом неспецифический колит (60,98%, $121,19 \pm 1,76$ МЕ/мл, $p < 0,05$). Значительно реже повышение концентраций реактинов (выше 100 МЕ/мл) наблюдали при язвенной болезни (в 30,77%) и панкреатите (46,67%). Как известно, участие IgE обеспечивает усиление иммунной реакции путем вовлечения в процесс эозинофилов и базофилов, и ассоциирует со снижением толерантности к пищевым антигенам [16].

Известно, что болезни желудочно-кишечного тракта с дефицитом содержания гастрин-17 нарушают секрецию пищеварительных ферментов. В 27,39% случаев при обследовании больных с патологией ЖКТ выявлен повышенный уровень содержания α -амилазы (более 220 Ед/л) и в среднем составил — $254,92 \pm 0,96$ Ед/л особенно часто при панкреатитах. Высокий уровень α -амилазы в крови ассоциирован с повышением концентрации фактора некроза опухоли альфа (в

среднем по данной группе больных $82,07 \pm 0,18$ пг/мл, $r=0,68$). Подобная закономерность (рис. 1) выявлена относительно повышенных уровней содержания аспаратаминотрансферазы (АСТ — $47,28 \pm 0,32$ Ед/л) и аланинаминотрансферазы (АЛТ — $55,17 \pm 0,37$ Ед/л). Провоспалительный цитокин TNF- α индуцируется реакцией Toll-подобных рецепторов и С-реактивным белком. С-реактивный белок индуцирует секрецию TNF- α через сигнальный механизм с участием р38 MAP-киназы, Toll-подобного рецептора [17]. TNF- α поддерживает миграцию нейтрофилов при воспалении через усиление экспрессии молекул селектинов клетками эндотелия [18]. Основными проявлениями биологической активности TNF- α является избирательная цитотоксичность с угнетением синтеза ключевого фермента липогенеза липопротеинкиназы. Интересно, что при повышении содержания TNF- α в крови заметно выше концентрации цитотоксических лимфоцитов CD16+ — $0,51 \pm 0,02 \times 10^9$ кл/л и CD8+ $0,59 \pm 0,03 \times 10^9$ кл/л, $p < 0,05$ соответственно.

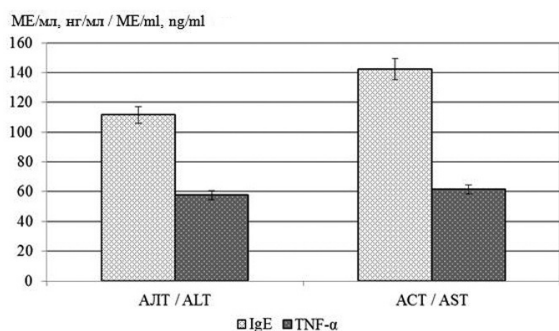


Рисунок 1. Влияние содержания трансаминаз (АСТ и АЛТ) на иммунные показатели жителей Севера.
Figure 1. The effect of transaminase content (AST and ALT) on the immune parameters of residents of North.

Таким образом, воспаление в органах пищеварения (язвенная болезнь, панкреатит и колит), сопровождающееся повышением содержания в крови ферментов и TNF- α , что инициирует иммунную реакцию с увеличением клеточно-опосредованной цитотоксичности, сопряженной с реактиновым типом антителообразования. Повышенные концентрации циркулирующих иммунных комплексов в крови наблюдали практически у всех больных (в среднем $3,58 \pm 0,01$ г/л). Известно, что повышенные концентрации ЦИК являются индикаторами цитотоксичности, повреждения тканей и цитоплазматических мембран [19, 20].

При обследовании взрослых лиц без признаков патологии ЖКТ, проживающих в Заполярье, дефицит содержания в крови гастрин-17 установлен в 29,91% случаев, недостаток содержания нейромедиатора SP в 23,96% случаев, дефицит содержания в крови IgA выявлен в 35,96% случаев и повышенные концентрации IgE установлены в 26,97%. Другими словами, у практически здоровых лиц, проживающих в Заполярье, в достаточной степени (почти у 30%) имеются предпо-

сылки недостаточности моторики ЖКТ и снижения толерантности к пищевым антигенам. Дефицит IgA, как правило, компенсируется альтернативным секреторным IgE, при резком увеличении содержания которого возможно усугубление потери толерантности к пищевым антигенам и активизация локального микроциркуляторного русла вазомоторными аминами [16]. Снижение толерантности к пищевым антигенам неизбежно ведет за собой развитие гиперэргических иммунных реакций и аутоенсибилизации.

Заключение

Дефицит гастрин-17 установлен у 29,91% практически здоровых лиц и не имеющих патологии со стороны желудочно-кишечного тракта. Недостаточность вазомоторной функции желудочно-кишечного тракта в результате дефицита гастрин-17 у больных ассоциирована с активизацией клеточно-опосредованной цитотоксичности (CD8+ и CD16+) и риском развития антителозависимого ответа с участием реактинов и гистамина (частота повышенных концентраций IgE составляет 46,32%, содержание гистамина в крови было повышено у 52,13%). Реагины обуславливают повышенную проницаемость кишечной стенки и потерю толерантности к пищевым антигенам. Повышенные концентрации в крови трансаминаз и альфа-амилазы инициируют секрецию TNF- α , и развитие иммунной реакции с увеличением активности клеточно-опосредованной цитотоксичности, сопряженной с реактиновым типом антителообразования. Реагины обуславливают повышенную проницаемость кишечной стенки и потерю толерантности к пищевым антигенам. Полученные данные дадут возможность научно обосновать лечебно-профилактические мероприятия, основанные на применении энтеросорбентов и иммуномодуляторов растительного происхождения.

Авторы выражают искреннюю благодарность доктору биологических наук, главному научному сотруднику Научно-исследовательского центра Медико-биологических проблем адаптации человека в Арктике Кольского научного центра Российской академии наук Белишевой Наталье Константиновне за организацию экспедиции на архипелаг Шпицберген и работу в экспедиционных условиях, а также большую методическую помощь.

Работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований по теме лаборатории регуляторных механизмов иммунитета Института физиологии природных адаптаций «Роль внеклеточного пула молекул адгезии и коротких пептидов в формировании и исходе адаптивных реакций человека на изменение светового режима» (№АААА-А17-117033010123-0).

ЛИТЕРАТУРА

1. Никифорова Н. А. Оценка заболеваемости язвенной болезнью населения Европейского Севера России / Никифорова Н. А., Карапетян Т. А., Доршакова Н. В. // Экология человека. – 2015. – №12. – С. 53-58.
2. Беляков И. М. Иммунная система слизистых / И. М. Беляков // Иммунология. – 1997. – № 4 С 7-12.
3. Трофимов А. В. Нейроэндокринные клетки желудочно-кишечного тракта в моделях преждевременного старения / А.В. Трофимов, И. В. Князькин, И. М. Кветной – СПб: Издательство ДЕАН, 2005. – 208 с.
4. Добродеева Л. К., Жилина Л. П. Иммунологическая реактивность, состояние здоровья населения Архангельской области. Екатеринбург: УрО РАН, 2004. ISBN 5-7691-1480-0.
5. Хаснулин В. И. Введение в полярную медицину. Новосибирск: СО РАМН, 1998.
6. Пюрвеева К. В. Значение сывороточных показателей пепсиногена I, пепсиногена II и гастрин-17 в диагностике атрофического гастрита / К. В. Пюрвеева, Т. Л. Лапина, В. Т. Ивашкин, М. Ю. Коньюкова [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002. – Т. 12, № 3. – С. 46-52.
7. Kekki M. Serum pepsinogen I and serum gastrin in the screening of severe corpus gastritis / Kekki M., Samloff I. M., Varis K., Ihamaki T. // Scand. J. Gastroenterol. – 1991. Vol. 186. – P. 109-116.
8. Бурдина Е. Г. Гастрин-17 и пепсиноген I в оценке состояния слизистой оболочки желудка / Е. Г. Бурдина, Е. В. Майорова, Е. В. Григорьева [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2006. – №2. – С. 9 – 11.
9. Добродеева Л. К. Соотношение микрофлоры и реакций врожденного иммунитета в мукозоассоциированной лимфоидной ткани / Добродеева Л.К., Самодова А.В., Патракеева В.П. // Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия: Медико-биологические науки. 2015. № 2. С. 71-80.
10. Miron N., Cristea V. Active cells in tolerance to food and microbial antigens in the gut. Clin. and Exp. Immunol. 2012. 167 93), pp. 405-412.
11. Халиф И. Л., Лоранская И. Д. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь крона) клиника, диагностика и лечение / Халиф И. Л., Лоранская И. Д. – М.: «Миклош», 2004., - 88 с. – ISBN 5-9005 18-33-7.
12. Brandtzaeg A. Research in gastrointestinal immunology / Brandtzaeg A. // State of the art. – Scand. J. Gastr. – 1985. - № 20-R. 114-137.
13. Сергиенко В. И., Бондарева И. Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. 2-е изд., перераб. и доп. М.: GEOTAR-Медиа, 2006. 304 с.
14. Пределы физиологического колебания в периферической крови метаболитов, гормонов, лимфоцитов, цитокинов и иммуноглобулинов у жителей Архангельской области: информационные материалы / под ред. Л.К. Добродеевой. / Архангельск, Изд. Центр СГМУ,

REFERENCES

1. Nikiforova N. A. Ocenka zaboлеваemosti yazvennoj bolezni'yu naseleniya Evropejskogo Severa Rossii. Nikiforova N. A., Karapetyan T. A., Dorshakova N. V. EKhkologiya cheloveka. – 2015. – No. 12. – pp. 53-58. (in Russ).
2. Belyakov I. M. Immunnaya sistema slizistykh. I. M. Belyakov. Immunologiya. – 1997. – No. 4 pp. 7-12. (in Russ).
3. Trofimov A. V. Neiroehndokrinnye kletki zheludochno-kishechnogo trakta v modelyah prezhdevremennogo stareniya. A. V. Trofimov, I. V. Knyaz'kin, I. M. Kvetnoj – Spb: Izdatel'stvo DEAN, 2005. – 208 p. (in Russ).
4. Dobrodeeva L. K., ZHilina L. P. Immunologicheskaya reaktivnost', sostoyanie zdorov'ya naseleniya Arhangel'skoj oblasti. Ekaterinburg: UrO RAN, 2004. ISBN 5-7691-1480-0. (in Russ).
5. Hasnulin V. I. Vvedenie v polyarnuyu medicinu. Novosibirsk: SO RAMN, 1998. (in Russ).
6. Pyurveeva K. V. Znachenie syvorotochnyh pokazatelej pepsinogena I, pepsinogena II i gastrina-17 v diagnostike atroficheskogo gastrita / K. V. Pyurveeva, T. L. Lapina, V. T. Ivashkin, M. YU. Kon'yukova [i dr.]. Ros. zhurn. gastroehnterol., gepatol., koloproktol. – 2002. – Vol. 12, No. 3. – pp. 46-52. (in Russ).
7. Kekki M. Serum pepsinogen I and serum gastrin in the screening of severe corpus gastritis. Kekki M., Samloff I. M., Varis K., Ihamaki T. - Scand. J. Gastroenterol. – 1991. Vol. 186. – pp. 109-116.
8. Burdina E. G. Gastrin-17 i pepsinogen I v ocnke sostoyaniya slizistoj obolochki zheludka. E. G. Burdina, E. V. Majorova, E. V. Grigor'eva [i dr.] . Rossijskij medicinskij zhurnal. – 2006. – No. 2. – pp. 9 – 11. (in Russ).
9. Dobrodeeva L. K. Sootnoshenie mikroflory i reakcij vrozhdenного immuniteta v mukozo-associirovannoj limfoidnoj tkani. Dobrodeeva L.K., Samodova A.V., Patrakeeva V.P. Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) federal'nogo universiteta. Seriya: Mediko-biologicheskije nauki. 2015. No. 2. pp. 71-80. (in Russ).
10. Miron N., Cristea V. Active cells in tolerance to food and microbial antigens in the gut. Clin. and Exp. Immunol. 2012. 167 93), pp. 405-412.
11. Halif I. L., Loranskaya I. D. Vospalitel'nye zabolevaniya kishechnika (nespecificheskij yazvennyj kolit i bolezni' krona) klinika, diagnostika i lechenie. Halif I. L., Loranskaya I. D. – M.: «Miklosh», 2004., - 88 s. – ISBN 5-9005 18-33-7. (in Russ).
12. Brandtzaeg A. Research in gastrointestinal immunology. Brandtzaeg A. State of the art. – Scand. J. Gastr. – 1985. – No. 20. pp. 114-137.
13. Sergienko V. I., Bondareva I. B. Matematicheskaya statistika v klinicheskijh issledovaniyah. 2-e izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2006. 304 p. (in Russ).
14. Predely fiziologicheskogo kolebaniya v perifericheskoj krovi metabolitov, gormonov, limfocitov, citokinov i immunoglobulinov u zhitelej Arhangel'skoj

2005. / 52 с.

15. Culman G. Substans P and neirokinin A induced desensitization to cardiovascular and behavioral effects / G. Culman, C. Tschope, N. Jost // Brain Res. – 1993. – Vol. 625. – Н. 75-83.

16. Добродеева Л. К., Штаборов В. А., Меньшикова Е. А., Добродеев К. Г. Активность иммунных реакций в зависимости от характера питания и состояния органов желудочно-кишечного тракта. – Екатеринбург: УрО РАН, ISBN 978-5-7691-2505-8. 2018. – 172 с.

17. Liu Na, Liu Juntian, Ji Yuanyuan, Lu Peipei, Wang Chenjing, Guo Fang. C-reactive protein induces TNF- α secretion by p38MAPK-TLR4 signal pathway in rat vascular smooth muscle cells. Inflammation 2011.34. N4.283-290.

18. Griffin G.K., Newton G., Tarrío M.L., Bu D.-X., Croce K.J., Lichman A.H. IL-17 and TNF- α sustain neutrophil nrecruitment during inflammation throught synergitic effects on endothelial activation. J.Immunol.2012.188.12.8287-6299.

19. Шварцман Я. С. Местный иммунитет / Я. С. Шварцман, А. Б. Хезенсон. – Л. Медицина, 1978. – 223 с.

20. Distribution of lymphocyte subsets in bone marrow and periphera blood is associated with haptoglobin type. Binding of haptoglobin to the B-cell lectin CD22 / M. Langlois, J. Delanghe, J. Philippe et al. // Eur. J. Clin. Biochem. – 1997. – V. 35. – P. 199-205.

oblasti: informacionnye materialy. pod red. L.K. Dobrodeevoj. Arhangel'sk, Izd. Centr SGMU, 2005. 52 p. (in Russ).

15. Culman G. Substans P and neirokinin A induced desensitization to cardiovascular and behavioral effects . G. Culman, C. Tschope, N. Jost . Brain Res. – 1993. – Vol. 625. - pp. 75-83.

16. Dobrodeeva L. K., SHtaborov V. A., Men'shikova E. A., Dobrodeev K. G. Aktivnost' immunnyh reakcij v zavisimosti ot haraktera pitaniya i sostoyaniya organov zheludochno-kishechnogo trakta. – Ekaterinburg: UrO RAN, ISBN 978-5-7691-2505-8. 2018. – 172 p. (in Russ).

17. Liu Na, Liu Juntian, Ji Yuanyuan, Lu Peipei, Wang Chenjing, Guo Fang. C-reactive protein induces TNF- α secretion by p38MAPK-TLR4 signal pathway in rat vascular smooth muscle cells. Inflammation 2011. 34. No. 4. pp. 283-290.

18. Griffin G.K., Newton G., Tarrío M.L., Bu D.-X., Croce K.J., Lichman A.H. IL-17 and TNF- α sustain neutrophil nrecruitment during inflammation throught synergitic effects on endothelial activation. J.Immunol.2012.188.12.8287-6299.

19. Shvarcman YA. S. Mestnyj иммунитет / YA. S. Shvarcman, A. B. Hezenson. – L. Medicina, 1978. – 223 p. (in Russ).

20. Distribution of lymphocyte subsets in bone marrow and periphera blood is associated with haptoglobin type. Binding of haptoglobin to the B-cell lectin CD22. M. Langlois, J. Delanghe, J. Philippe et al. Eur. J. Clin. Biochem. – 1997. – Vol. 35. – pp. 199-205.

Автор

Меньшикова Елена Александровна
Институт физиологии природных адаптаций Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра комплексного изучения Арктики имени академика Н. П. Лаверова РАН, г. Архангельск
Кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории регуляторных механизмов иммунитета
Российская Федерация, 163000, г. Архангельск, ул. наб. Северной Двины, 23
vecaup24@yandex.ru

Author

Elena A. Menshikova
Federal State Budgetary Institution of Science, Federal Research Center for Integrated Study of the Arctic, Academician NP Laverov, Russian Academy of Sciences, Arkhangelsk.
Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher
Northern Dvina str. 23 Arkhangelsk Russian Federation 163000
vecaup24@yandex.ru