

УДК 612.017.1-051(470.1/2)

СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА РОССИИ (Г. АРХАНГЕЛЬСК) И КОЛЬСКОГО СЕВЕРА (ПОС. РЕВДА)

© 2016 г. А. И. Леванюк, Е.В. Сергеева, В. А. Штаборов

Институт физиологии природных адаптаций Федерального исследовательского центра комплексного изучения Арктики РАН, г. Архангельск

Представлены результаты сравнительного анализа состояния иммунной системы у медработников, проживающих и работающих в разных климатических и социальных условиях в г. Архангельске и пос. Ревда Мурманской области. Изучены содержание лейкоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов, лимфоцитов, фенотипов Т- и В-лимфоцитов, цитокинов, раково-эмбрионального антигена (РЭА), иммуноглобулинов, фагоцитарный показатель. Работа врача ассоциирована с активизацией клеточно-опосредованных и антителообразующих иммунных реакций с увеличением содержания в крови натуральных киллеров и цитотоксических лимфоцитов фенотипа CD8⁺, а также IgA и IgE. Указанная реакция у работающих в Заполярье менее выражена, и создается впечатление, что это объясняется наличием ряда ингибирующих факторов. К ним относятся лимфопения, дефицит содержания зрелых Т-клеток фенотипа CD3⁺, низкие концентрации IL-6 и РЭА, более высокий уровень содержания IL-10. Выявленные особенности иммунного фона у медицинских работников пос. Ревда могут быть обусловлены прежде всего климатозоологическими условиями жизни.

Ключевые слова: Север, иммунная система, медицинские работники

THE IMMUNE STATUS AMONG HEALTH WORKERS OF MEDICAL INSTITUTIONS OF THE EUROPEAN NORTH OF RUSSIA (ARKHANGELSK) AND THE KOLA NORTH (REVDA)

A. I. Levanyuk, E. V. Sergeeva, V. A. Shtaborov

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

The results of the comparative analysis of the condition of immune system of medical workers living and working in different climatic and social conditions in Arkhangelsk and in Revda (Murmansk region) are presented. We have analyzed the results of immunological examination of 107 people working in medical institutions of Arkhangelsk and Revda. We studied the concentration of leukocytes, neutrophils, eosinophils, monocytes, lymphocytes, phagocytic index, the phenotypes of T- and B-lymphocytes, cytokines, CEA, immunoglobulins. Doctor's work is associated with activation of the cell-bound and the antibody-producing immune reactions with increase in blood of natural killers and cytotoxic lymphocytes with phenotype CD8⁺, and also IgA and IgE. This reaction is less expressed among working people in the Polar region and it seems it may be explained by some of inhibiting factors. It is lymphopenia, deficit of mature T- cells with phenotype CD3⁺, low concentration of IL-6 and CEA, higher level concentration of IL-10. The features of immune background of health workers from Revda can be caused by climate -ecological living conditions.

Keywords: North, immune system, health workers

Библиографическая ссылка:

Леванюк А. И., Сергеева Е. В., Штаборов В. А. Состояние иммунной системы у медицинских работников лечебно-профилактических учреждений Европейского Севера России (г. Архангельск) и Кольского Севера (пос. Ревда) // Экология человека. 2016. № 11. С. 12–17.

Levanyuk A. I., Sergeeva E. V., Shtaborov V. A. The Immune Status among Health Workers of Medical Institutions of the European North of Russia (Arkhangelsk) and the Kola North (Revda). *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2016, 11, pp. 12-17.

В медицинском учреждении достаточно воздействий, которые в комплексе при условии длительного влияния способны оказать неблагоприятное влияние на состояние здоровья работающих. В воздухе лечебных учреждений много дезинфицирующих средств, антисептиков, лекарственных препаратов, которые могут быть причиной развития у медицинских работников аллергических заболеваний, профессиональных дерматозов, дисбактериозов. По данным Маковой Е. В. [6], у медицинских работников высок уровень гиперчувствительности замедленного типа (67,5 %), а в 32,5 % случаев регистрируются ре-

акции повышенной чувствительности немедленного типа. Довольно частой причиной профессиональных аллергозов может быть латекс, содержащийся в перчатках, одноразовых шприцах, инфузионных системах.

Медицинские работники в большей степени, чем лица иной специальности, подвергаются инфицированию вирусами, бактериями и грибами, в том числе госпитальными штаммами, устойчивыми к антисептикам.

Работники медицинских учреждений подвергаются воздействию различных условий производственной среды, в том числе относящихся к вредным и (или)

опасным производственным факторам. Одним из основных опасных производственных факторов, с которым контактируют работники рентгенологических и радиологических отделений лечебно-профилактических учреждений, является ионизирующее облучение. Остаточное радиационное поражение в иммунной системе сохраняется длительное время, в результате чего создаются реальные возможности для развития вторичного иммунодефицита, приводящего к нарушению иммунного контроля и способствующего реализации отдалённых последствий облучения [10].

Иммунная система является, по сути, интегральным показателем состояния здоровья человека, поскольку она включена в интегральную систему нейроиммунноэндокринной регуляции. Данная система обеспечивает защиту, контролирует адаптивные реакции, пролиферацию, репарацию и даже репродуктивные функции. Сведения о реакциях иммунной системы у медицинских работников единичны. В работах Храпуновой И. А. с соавт. [9] выявлено повышение содержания концентраций Т-хелперов, цитотоксических лимфоцитов и натуральных киллеров, а также TNF- α , ревматоидного фактора и противоифекционных антител среди медицинского персонала.

Не следует игнорировать также особое психологическое напряжение у медицинских работников, связанное с общением с больными и их родственниками. Таким образом, работа медицинского персонала связана с целым комплексом профессиональных факторов, хотя и не отнесенных к категории вредных или опасных, но способных увеличить риск нарушения здоровья.

Есть все основания предполагать возможность влияния комплекса профессиональных факторов на функциональное состояние иммунной системы у медицинских работников. Особую значимость условия работы приобретают при жизни в неблагоприятных климатических условиях Севера. В связи с этим представляет интерес сравнить состояние иммунной системы у медработников, проживающих и работающих в разных климатических и социальных условиях в г. Архангельске и пос. Ревда Мурманской области.

Методы

Проанализированы результаты иммунологического обследования 107 человек, работающих в лечебно-профилактических учреждениях г. Архангельска и пос. Ревда.

Ревда (67°56'13" с. ш. 34°33'33" в. д.) — посёлок городского типа в Ловозерском районе Мурманской области, самый крупный населённый пункт района с населением 7 908 человек (53,6 % мужчин и 46,4 % женщин, 2015 г.). Градообразующим предприятием является Ловозерский горно-обогатительный комбинат, в состав которого входят два подземных рудника «Карнасурт» и «Умбозеро». Комбинат осуществляет добычу лопаритовой руды, её обогащение и получение лопаритового концентрата — сырья для производства редких и редкоземельных металлов. Для обеспечения

здоровья населения в поселке работают поликлиника и стационар, медицинское обеспечение охраны труда соответствует нормативным федеральным законодательным актам.

Архангельск (64°33'00" с. ш. 40°32'00" в. д.) — город на севере европейской части России с населением 350 982 человек (2015). Административный центр Архангельской области и Приморского муниципального района, образует городской округ Архангельск. Здесь сосредоточены предприятия лесоперерабатывающей, лесохимической, целлюлозно-бумажной, рыбной промышленности и судоремонта. Охрана здоровья населения города обеспечивается работой 19 поликлиник, 16 больниц и 5 диспансеров.

В исследовании использовали периферическую венозную кровь. Все обследованные на момент взятия крови не имели острых и обострения хронических заболеваний. Изучали содержание лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов, фенотипов Т- и В-лимфоцитов (CD3⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD4⁺, CD25⁺, CD71⁺, HLA-DR⁺, CD10⁺, CD95⁺), цитокинов (IL-6, IL-10), РЭА, иммуноглобулинов А, Е (IgA, IgE), фагоцитарный показатель.

Общее количество лейкоцитов определяли в камере Горяева с применением объектива $\times 20$ и окуляра $\times 7$ в 20 и определяли по формуле абсолютное содержание клеток в 1 мл крови. Количество лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов, подсчитывали в мазках крови, окрашенных по Романовскому — Гимза при иммерсионном увеличении объектива $\times 90$ и окуляра $\times 7$. Производили подсчёт 100 клеток. Данные анализа выражали в процентах. Абсолютное содержание клеток определяли подсчётом процентного содержания от общего количества лейкоцитов. Субпопуляции лимфоцитов определяли методом непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием моноклональных антител производства НПЦ «Мед Био Спектр» (г. Москва). Содержание цитокинов, иммуноглобулинов определяли методом «конкурентного» иммуноферментного анализа с реактивами «BIOSOURCE», США. Фагоцитарную активность нейтрофилов определяли с помощью тест-набора химической компании «Реакомплекс» (г. Чита). Оценка результатов проводилась по фагоцитарному показателю (процент фагоцитирующих клеток из числа сосчитанных нейтрофилов).

Полученные результаты обработаны с помощью пакета программы «Statistica for Windows, версия 5.5». Данные представлены в виде медианы (Me) с 25-м и 75-м процентилем (Q1; Q3), статистически значимыми считались различия при уровне $p < 0,05$. Полученные результаты сравнивали с нормами, разработанными для лиц, проживающих на Севере.

Результаты

Сравнительный анализ показал, что повышенные концентрации IL-6 установлены у (34,09 \pm 5,15) % обследуемых медицинских работников г. Архангельска. Среди медработников пос. Ревда содержание IL-6

было значительно ниже (таблица), а повышенные их уровни не регистрировали.

Показатели иммунологических параметров у врачей, работающих и проживающих в г. Архангельске и пос. Ревда

Показатель	г. Архангельск			пос. Ревда			P
	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	
Лейкоциты, $\times 10^9$ кл/л	5,80	5,00	6,90	6,00	4,70	7,90	0,804
Лимфоциты, $\times 10^9$ кл/л	2,11	1,71	2,69	2,03	1,41	2,61	0,429
Моноциты, $\times 10^9$ кл/л	0,36	0,17	0,53	0,67	0,33	0,88	0,002
Нейтрофилы, $\times 10^9$ кл/л	3,12	2,70	3,71	2,81	2,54	3,54	0,637
Активные фагоциты, %	60,00	49,00	70,00	52,00	46,00	56,00	0,011
CD 3 ⁺ , $\times 10^9$ кл/л	0,72	0,50	0,94	0,52	0,31	0,68	0,064
CD 8 ⁺ , $\times 10^9$ кл/л	0,59	0,44	0,85	0,49	0,32	0,56	0,020
CD 16 ⁺ , $\times 10^9$ кл/л	0,64	0,51	0,89	0,34	0,24	0,68	0,042
CD 4 ⁺ , $\times 10^9$ кл/л	0,76	0,53	0,98	0,43	0,27	0,63	0,002
CD 25 ⁺ , $\times 10^9$ кл/л	0,57	0,36	0,81	0,34	0,24	0,68	0,250
CD 71 ⁺ , $\times 10^9$ кл/л	0,54	0,38	0,76	0,49	0,16	0,72	0,803
HLA-DR ⁺ , $\times 10^9$ кл/л	0,65	0,44	0,87	0,43	0,20	0,60	0,020
CD 10 ⁺ , $\times 10^9$ кл/л	0,62	0,42	0,85	0,46	0,32	0,93	0,389
CD 95 ⁺ , $\times 10^9$ кл/л	0,73	0,51	0,88	0,33	0,07	0,64	0,026
PEA, нг/мл	1,00	0,34	1,45	0,30	0,10	0,50	0,015
IL-6, пг/мл	14,69	3,35	77,46	2,82	2,01	3,58	0,001
IL-10, пг/мл	1,06	0,92	1,27	5,45	5,00	8,70	0,000

Обратные соотношения выявлены относительно концентраций противовоспалительного цитокина IL-10: его уровни в крови у медработников, проживающих в Заполярье, выше (см. таблицу), а частота повышенных концентраций установлена в (15,38 ± 1,88) % случаев.

Повышенных концентраций раково-эмбрионального антигена (РЭА) среди обследуемых нами людей не выявлено; уровень содержания РЭА у медицинских работников г. Архангельска составил 1,00 (0,34; 1,45) нг/мл, а у медработников пос. Ревда – 0,30 (0,10; 0,50) нг/мл, $p < 0,001$.

Частота выявления лимфопении значительно выше у врачей пос. Ревда (27,27 ± 3,43) %, уровень лимфопении у медиков г. Архангельска составил только (8,33 ± 2,82) % ($p = 0,008$).

Четкие различия установлены также относительно содержания циркулирующих моноцитов: у врачей пос. Ревда моноцитоз регистрировали в 4 раза чаще (54,55 ± 5,01) %, чем у врачей г. Архангельска (13,54 ± 3,49) % ($p = 0,027$); статистически значимой была разница и в уровнях содержания моноцитов соответственно: 0,36 (0,17; 0,53) против 0,64 (0,33; 0,88) $\times 10^9$ кл/л, $p = 0,002$.

Уровни повышенных концентраций цитотоксических лимфоцитов и естественных киллеров статистически значимо выше у врачей г. Архангельска: CD8⁺

(18,8 ± 1,63) и (46,88 ± 5,09) %, $p = 0,451$, и CD16⁺ (27,27 ± 3,43) и (76,04 ± 4,36) %, $p < 0,001$.

Наиболее серьезным дефектом иммунной защиты является Т-хелперный дефицит, частота регистрации которого в 3 раза выше среди врачей, проживающих и работающих в Заполярье, – соответственно (27,27 ± 3,43) и (9,38 ± 2,97) %, $p = 0,029$. В средних результатах концентрации CD4⁺ у медицинских работников пос. Ревда были значительно ниже (0,76 (0,53; 0,98) против 0,43 (0,27; 0,63), $p = 0,002$) (см. таблицу).

Обращает на себя внимание низкий уровень содержания зрелых Т-клеток, активных Т-лимфоцитов с рецептором IL-2, с антигенами Главного комплекса гистосовместимости класса II и в меньшей степени с рецептором к трансферрину у медицинских работников пос. Ревда (см. таблицу). В соответствии с данной закономерностью у медицинских работников пос. Ревда ниже содержание в крови лимфоцитов, способных к пролиферации (0,46 (0,32; 0,93) против 0,62 (0,42; 0,85) $\times 10^9$ кл/л).

Обсуждение результатов

Установлено, что особенностью изменения иммунного статуса медработников г. Архангельска является системное повышение концентраций провоспалительного цитокина IL-6. Повышение содержания IL-6 совпадает с ростом концентрации острофазовых белков. Провоспалительный IL-6 способствует синтезу и высвобождению острофазовых белков печенью. IL-6 – наиболее чувствительный маркер тканевого повреждения; лихорадка, лейкоцитоз, синтез печеночных острофазовых белков, повышенная внутрисосудистая проницаемость связаны с высвобождением этого цитокина [17]. В ответ на секрецию IL-6 соединительнотканными (мезенхимальными) клетками в очаге воспаления гепатоциты синтезируют комплекс белков острой фазы: С-реактивный белок, сывороточный амилоид А, альфа-1 ингибитор протеаз, гаптоглобин, фибриноген и ApoA [11, 15].

Частота повышенных концентраций IL-10 выявлена только в группе врачей пос. Ревда. Известно, что повышение провоспалительных цитокинов обеспечивает активизацию клеточно-опосредованных иммунных реакций, в том числе фагоцитоза, Т-лимфоцитов, их пролиферацию и дифференцировку. У медицинских работников активизация иммунного фона проявляется преимущественно реакцией клеточно-опосредованной цитотоксичности. Противовоспалительный цитокин IL-10, являясь естественным иммунодепрессантом, способствует обратному развитию иммунной реакции до исходного уровня путем подавления экспрессии рецепторов иммунокомпетентных клеток. Известно, что ориентация в сторону воспалительных цитокинов предполагает более высокий уровень реактивных метаболитов кислорода, резкое увеличение эффективности фагоцитоза. Следствием этого же процесса является высокая степень экспрессии поверхностных молекул адгезии и активация клеточной кооперации.

Имеет значение и синтез цитокина самой клеткой, и содержание его в межклеточной среде. Эффект влияния цитокинов в основном зависит от его концентрации, уровня активизации цитокиновой реакции: высокие концентрации цитокинов, нарушение регуляции их секреции может приводить к анергии клеток, ее повреждению и развитию системной реакции или даже межсистемной реакции; физиологические концентрации стимулируют активность клеток, обеспечивают адекватное клеточное взаимодействие и регуляцию гомеостаза [3]. Основными продуцентами IL-10 являются макрофаги [14]. Для максимального синтеза этого цитокина требуется два сигнала. Первым сигналом являются иммунные комплексы, простагландины и апоптотические клетки. Но наибольший стимул дает второй сигнал, который идет со стороны TLR-лиганда [12]. Макрофаги являются не только источником, но и мишенью IL-10. Для IL-10 на активированных макрофагах имеется 2 рецептора IL-10R1 и IL-10R2, причем первый рецептор имеется только на активированных клетках. Сигнал, идущий через первый рецептор, активирует транскрипционный фактор STAT3, который полностью подавляет продукцию провоспалительных цитокинов и окиси азота путем активирования образования аргиназы I и II типов. Подавляется экспрессия молекул HLA-DR и маннозного рецептора, снижается активность эндоцитоза; клетки становятся округлыми [13]. Под влиянием IL-10 повышается транскрипция генов, кодирующих синтез растворимой цепи IL-1Ra, конкурирующей с IL-1, рецептора CD32 (FcγRII), содержащих супрессорный мотив хемокиновых рецепторов CR5, CCR1 и супрессоров сигнальных путей SOCS5. Таким образом, набор генов, индуцируемых IL-10, резко отличается от такового, работающего под влиянием IL-4 и IL-13.

У врачей, работающих в Заполярье, в 3 раза чаще выявляется лимфопения. Известно, что лимфопении развиваются под воздействием ионизирующего излучения [8], лекарственных препаратов (кортикостероидов, цитостатиков), стресса [1]. Уменьшение количества лейкоцитов в крови связано не только с возможной гибелью клеток, находящихся в стадии пролиферации, но и их перераспределением, переходом лимфоцитов из тимуса в кровеносное русло [7]. Есть данные, что лимфопения запускает клеточную пролиферацию зрелых лимфоцитов на периферии (гомеостатическая пролиферация). Предполагается, что гомеостатическая пролиферация приводит к снижению разнообразия распознающих антигены рецепторов T-лимфоцитов, развитию аутоиммунной патологии за счет увеличения количества аутореактивных клеток [5].

Кроме распознавания и обработки антигена, моноцитарные фагоциты секретируют цитокины, регулируют пролиферацию, дифференцировку и функциональную активность различных клеток. Активированные макрофаги продуцируют цитокины, обладающие эффекторными и регуляторными свойствами, спо-

собными запустить каскад воспалительных реакций. Цитокинами макрофагов являются провоспалительные (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, TNF-α, INF-γ), противовоспалительные цитокины (IL-10, TGF-β), моноцитарный хемотоксический протеин, а также ингибирующий миграцию макрофагов фактор [13].

Активизация клеточно-опосредованной цитотоксичности у медицинских работников Заполярья значительно менее выражена и проявляется в 2–2,5 раза реже. Среди первых реакций врожденного иммунитета выделяется реакция натуральных киллеров, активация которых происходит с участием активирующих рецепторов натуральной цитотоксичности NKR, принадлежащих к суперсемейству иммуноглобулинов. Натуральные киллеры (НК), являясь антигеннозависимыми эффекторными клетками, вызывают апоптоз и лизис клеток. Количество молекул HLA-1 на поверхности НК не должно быть большим. HLA-1, связываясь с ингибиторными рецепторами, блокируют гибель мишени. На цитотоксические свойства существенное влияние оказывает спектр цитокинов — IL-2, IL-15, IL-12/18, IL-12/15, они снимают блокирующий эффект HLA-1, при активации натуральных киллеров выделяют множество медиаторов, которые не только усиливают цитолитический эффект, но и действуют на другие клетки. Гликопротеин CD16 — низкоаффинный рецептор для IgG, с участием которого реализуется антителозависимая цитотоксичность [8]; CD56 является типичной молекулой адгезии. Цитотоксичность натуральных киллеров реализуется в отсутствие молекул Главного комплекса гистосовместимости класса I, антител и комплимента. Контактный цитолитиз обеспечивается с участием цитотоксических гранул при непосредственном контакте с рецепторами Fas, TRAIL и др. Гранзим В участвует в гранулоопосредованной цитотоксичности, способен активировать иницирующие и исполнительные каспазы, разрушающие мембранные и цитоплазматические белки. После активного синапса между клеткой-мишенью и НК цитотоксические агенты проникают в атакуемую клетку через отверстие на мембране, образуемое перфорином. Натуральные киллеры синтезируют ростовые факторы — грануломакрофагальный и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, цитокины TNF-α, IL-12, IL-15, IL-18, IL-10, INF-γ. Их цитокины стимулируют фагоцитоз, повышением активности хемотаксиса, адгезии, увеличивают активность антиген-распознающих клеток и пролиферацию T-лимфоцитов. Таким образом, НК являются промежуточными клетками, выполняющими реакции врожденного и адаптивного иммунитета [4]. Частота выявления повышенных концентраций НК у врачей, работающих в Заполярье, почти в 3 раза ниже, чем у медработников г. Архангельска. При этом, возможно, компенсаторным механизмом является моноцитоз, регистрируемый у жителей Крайнего Севера в (54,55 ± 15,01) % случаев [2].

Известно, что T-хелперный дефицит ассоциирован с дефектами клеточно-опосредованных и антителоза-

висимых защитных реакций противoinфекционного, противоопухолевого иммунитета, а также с повышенным риском развития аутоиммунных болезней. Необходимо заметить, что Т-хелперный дефицит у врачей Заполярья не связан с активизацией апоптоза лимфоцитов, поскольку концентрации клеток, меченых к апоптозу, у них фактически в 2 раза ниже, чем у врачей г. Архангельска.

Литературные источники указывают, что экспрессия гена CD10⁺ установлена у моноцитов, нейтрофилов, эпителиоцитов, эндотелиоцитов и лимфоцитов. Наличие мембранных CD10⁺ на лимфоцитах предопределяет развитие клетки по В-клеточному типу [16], что, естественно, оказывает влияние на активность антителообразования. И действительно, концентрации IgA у обследуемых нами людей были довольно велики; повышенные их уровни установлены практически в 100 % случаев. Высокие уровни содержания антител класса местных, секреторных, с одной стороны, обеспечивают защиту входных ворот, а с другой — свидетельствуют о высокой частоте инфицирования.

Итак, работа врача ассоциирована с активизацией клеточно-опосредованных и антителообразующих иммунных реакций с увеличением содержания в крови натуральных киллеров и цитотоксических лимфоцитов фенотипа CD8⁺, а также IgA и IgE. Указанная реакция у работающих в Заполярье менее выражена, и создается впечатление, что это объясняется наличием ряда ингибирующих факторов. К ним относятся лимфопения, дефицит содержания зрелых Т-клеток фенотипа CD3⁺, более низкие концентрации IL-6 (в 20 раз) и PЭА (в 2 раза), более высокий уровень содержания IL-10 (почти в 15 раз). Учитывая известное влияние климата Заполярья на состояние иммунной системы, можно полагать, что выявленные особенности иммунного фона у медицинских работников пос. Ревда обусловлены прежде всего климатоэкологическими условиями жизни.

Работа поддержана грантом Программы фундаментальных исследований «Арктика» № 12-4-5-026 АРКТИКА.

Список литературы

1. Горизонтов П. Д., Зимин Ю. И. Актуальные проблемы стресса. Лимфоидная ткань при стресс-реакции. Кишинев : Штиинца, 1976. С. 70–79.
2. Добродеева Л. К. Иммунологическое районирование. Сыктывкар : КНЦ УрО РАН, 2001. 212 с.
3. Добродеева Л. К., Полетаева А. В., Карякина О. В. Взаимосвязи в системе иммунитета. Екатеринбург : РИО УрО РАН, 2014. 200 с.
4. Добродеева Л. К., Сергеева Е. В. Состояние иммунной системы в процессе старения. Екатеринбург : РИО УрО РАН, 2014. 136 с.
5. Козлов В. А. Гомеостатическая пролиферация лимфоцитов в аспекте иммунопатогенеза различных заболеваний // Иммунология. 2006. Т. 27. № 6. С. 378–382.
6. Макова Е. В. Дифференциально-диагностическое значение гуморальных факторов и показателей элиминационных механизмов иммунного ответа в случаях латексной

сенсibilизации у медицинских работников // Медицинская иммунология. 2004. Т. 6. № 3–5. С. 171–172.

7. Миллер Ж., Дукор Л. Биология тимуса. М. : Мир, 1967.

8. Титов В. Н. Аполипопротеин (а) — маркер активности атеросклеротического процесса // Терапевтический архив. 1993. № 12. С. 79–82.

9. Храпунова И. А., Чувакова И. М., Уткина Г. С. Особенности иммунного статуса медицинского персонала, занятого интенсивной производственной деятельностью // Медицинская иммунология. 2004. Т. 25. № 4. С. 233–238.

10. Яковлева И. Н., Балева Л. С. Особенности иммунитета у лиц, подвергшихся воздействию малых доз ионизирующей радиации в детском возрасте // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2006. Т. 5. № 1. С. 22–31.

11. Casteli W. P., Gomez-Lechon M. J. Interleukin-6 is major regulator of acute phase protein synthesis in human adult hepatocytes // FEBS Lett. 1989. Vol. 242. P. 237–239.

12. Gangopadhyay A., Lazure D. A., Thomas P. Adhesion of colorectal carcinoma cells to the endothelium is mediated by cytokines from CEA stimulated kupffer cells // Clin. Exp. Metastasis. 1998. Vol. 16 (8). P. 703–712.

13. Gerber J. S., Mosser D. M. Reversing lipopolysaccharide toxicity by ligation the macrophage Fcγ receptors // J. Immunol. 2001. Vol. 166. P. 6861–6868.

14. Lang R., Patel D., Morris J. J. et al. Shaping gene expression in activated and resting primary macrophages by IL-10 // J. Immunol. 2002. Vol. 160. P. 2253–2263.

15. Patel P., Carrington D., Strachan D., Leatham E., Goggin P., Northfield T., et al. Fibrinogen: a link between chronic infection and coronary heart disease // Lancet. 1994. Vol. 343 (8913). P. 1634–1635.

16. Rossi M. I., Yokota T., Medina K. L. et al. B lymphopoiesis is active throughout human life, but there are developmental age-related changes // Blood. 2003. Vol. 101, N. 2. P. 576–584.

17. Van Snick J. Interleukin-6: an overview // Ann. Rev. Immunol. 1990. Vol. 8. P. 253–78.

References

1. Gorizontov P. D., Zimin Ju. I. *Aktual'nye problemy stressa. Limfoidnaja tkan' pri stress-reakcii* [Relevant problems of stress. Lymphoid tissue during the stress reaction]. Kishinev, 1976, pp. 70–79.
2. Dobrodeeva L. K. *Immunologicheskoe rajonirovanie* [Immunological zoning]. Syktyvkar, 2001, 212 p.
3. Dobrodeeva L. K., Poletaeva A. V., Karjakina O. V. *Vzaimosvjazi v sisteme immuniteta* [Intercommunication in the immune system]. Yekaterinburg, 2014, 200 p.
4. Dobrodeeva L. K., Sergeeva E. V. *Sostojanie immunnogo sistema v processe starenija* [State of the immune system in the aging process]. Yekaterinburg, 2014, 136 p.
5. Kozlov V. A. Homeostatic proliferation of lymphocytes in the aspect of immunopathogenesis various diseases. *Immunologiya* [Immunology]. 2006, 27 (6), pp. 378–382. [in Russian]
6. Makova E. V. *Differentsial'no-diagnosticheskoe znachenie gumoral'nykh faktorov i pokazatelei eliminatsionnykh mekhanizmov immunnogo otveta v sluchayakh lateksnoi sensibilizatsii u meditsinskikh rabotnikov. Meditsinskaya immunologiya* [Medical Immunology]. 2004, 6 (3–5), pp. 171–172. [in Russian]
7. Miller Zh., Dukor L. *Biologija timusa* [Biology of the thymus]. Moscow, Mir Publ., 1967.

8. Titov V. N. Apolipoprotein (a) is a marker of activity of atherosclerotic process. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 1993, 12, pp. 79-82. [in Russian]

9. Khrapunova I. A. Chuvakova I. M., Utkina G. S. Osobennosti immunnogo statusa meditsinskogo personala, zanyatogo intensivnoi proizvodstvennoi deyatelnost'yu. *Meditsinskaya immunologiya* [Medical Immunology]. 2004, 25 (4), pp. 233-238. [in Russian]

10. Jakovleva I. N., Baleva L. S. Features of immunity in individuals exposed to small doses of ionizing radiation in childhood. *Voprosy gematologii, onkologii i immunopatologii v pediatrii* [Questions gematology, oncology and immunopathology in pediatrics]. 2006, 5 (1), pp. 22-31. [in Russian]

11. Casteli W. P., Gomez-Lechon M. J. Interleukin-6 is major regulator of acute phase protein synthesis in human adult hepatocytes. *FEBS Lett*. 1989, 242, pp. 237-239.

12. Gangopadhyay A., Lazure D.A., Thomas P. Adhesion of colorectal carcinoma cells to the endothelium is mediated by cytokines from CEA stimulated kupffer cells. *Clin. Exp. Metastasis*. 1998, 16 (8), pp. 703-712.

13. Gerber J. S., Mosser D. M. Reversing lipopolysaccharide

toxicity by ligation the macrophage Fcγ receptors. *J. Immunol*. 2001, 166, pp. 6861-6868.

14. Lang R., Patel D., Morris J. J. et al. Shaping gene expression in activated and resting primary macrophages by IL-10. *J. Immunol*. 2002, 160, pp. 2253-2263.

15. Patel P., Carrington D., Strachan D., Leatham E., Goggin P., Northfield T., et al.. Fibrinogen: a link between chronic infection and coronary heart disease. *Lancet*. 1994, 343(8913), pp. 1634-1635.

16. Rossi M. I., Yokota T., Medina K. L. et al. B lymphopoiesis is active throughout human life, but there are developmental age-related changes. *Blood*. 2003, 101 (2), pp. 576-584.

17. Van Snick J. Interleukin-6: an overview. *Ann. Rev. Immunol*. 1990, 8, pp. 253-78.

Контактная информация:

Леванюк Анна Игоревна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Института физиологии природных адаптаций ФГБУН «Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики РАН»

Адрес: 163061, г. Архангельск, пр. Ломоносова, д. 249
E-mail: vita0111@inbox.ru