

УДК 612.39:[612.017.1+612.018.2](1–17)

ВЛИЯНИЕ ХАРАКТЕРА ПИТАНИЯ НА ИММУННЫЕ РЕАКЦИИ ЖИТЕЛЕЙ СЕВЕРА© 2015 г. **Е. А. Меньшикова**

Институт физиологии природных адаптаций Уральского отделения Российской академии наук, г. Архангельск

В условиях экологического неблагополучия, изменения качества продуктов питания, неправильного режима питания одной из актуальных проблем нашего времени является проблема нарушений процесса пищеварения. Пищеварительная система вносит значительный вклад в формирование и поддержание функциональной активности иммунной системы; наиболее значительная концентрация иммунокомпетентных клеток сконцентрирована в кишечнике, который играет большую роль в генерации всей иммунной системы. В работе проведено изучение влияния типа рациона питания на иммунный статус жителей Севера. Установлено, что преобладание в рационе питания морепродуктов стимулируют активность моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и барьерных защитных свойств слизистых за счет повышения содержания в крови IgA, гастрин-17, нейромедиатора SP. Преимущественное употребление в пищу морепродуктов влияет на дифференцировку и пролиферацию лимфоцитов с формированием Т-хелперов 2 типа, стимулируя антителообразование. Это приводит к активизации реактивного механизма и, как результат, усилению барьерной функции слизистых ЖКТ, повышению уровня полисахаридов муцинового типа клеток эпителия. Выявлено, что уровень содержания транспортных IgG к пищевым антигенам зависит от частоты использования продуктов в рационе питания.

Ключевые слова: клеточный и гуморальный иммунитет, медиаторы пищеварения, питание, жители Севера

THE INFLUENCE OF NUTRITION ON IMMUNE RESPONSE OF PEOPLE IN THE NORTH**E. A. Menshikova**

Institute of Environmental Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Arkhangelsk, Russia

In conditions of ecological trouble, changed quality of food, poor diet, one of the urgent problems of our time is the problem of digestive process disorders. The digestive system contributes significantly to formation and maintenance of functional activity of the immune system; the most significant amount of immune competent cells is concentrated in the intestine, which plays an important role in generation of the entire immune system. The paper has presented the results of a study of influence of diet types on the immune status of the inhabitants of the North. It has been found that prevalence of seafood in the diet stimulated motor activity of the gastrointestinal tract and the mucous barrier protective properties by increasing content of IgA, gastrin-17, SP neurotransmitter in blood. Predominant consumption of seafood influences differentiation and proliferation of lymphocytes with formation of T-helpers 2 type and stimulates antibody formation. This causes activation of the reagenic mechanism and, as a result, enhancement of the gastrointestinal tract mucous barrier function, the increased level of polysaccharides of the mucin type in the epithelial cells. It has been detected that the level of content of the carrier IgG to food antigens depended on frequency of products' use in diets.

Keywords: cellular and humoral immunity, digestion mediators, nutrition, inhabitants of the North

Библиографическая ссылка:

Меньшикова Е. А. Влияние характера питания на иммунные реакции жителей Севера // Экология человека. 2015. № 12. С. 10–15.
Menshikova E. A. The Influence of Nutrition on Immune Response of People in the North. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2015, 12, pp. 10-15.

Питание является важным фактором, оказывающим непосредственное влияние на состояние организма в целом и активность отдельных функциональных систем организма. В условиях экологического неблагополучия, неправильного режима питания одной из актуальных проблем нашего времени является проблема нарушений процесса пищеварения. Важное значение в организме человека имеет система пищеварения, как внешнее звено функциональной системы питания, осуществляющей связь внешней среды с внутренней средой организма. Пищеварительная система вносит значительный вклад в формирование и поддержание функциональной активности иммунной системы; наиболее значительная концентрация иммунокомпетентных клеток содержится в кишечнике [1, 6, 9, 10]. Иммунодефицитные состояния, в свою очередь, отражаются на пищеварении, при этом больше всего страдают процессы всасывания продуктов

переваривания основных питательных веществ. В то же время кишечник является местом наибольшего скопления условно-патогенных микроорганизмов, представляющих потенциальную опасность болезни для человека, развитие которой обусловлено сниженной резистентностью защитных сил организма. Длительная персистенция патогенных микроорганизмов и накопление их токсических метаболитов в желудочно-кишечном тракте оказывает неблагоприятное воздействие на эпителиальные клетки слизистых оболочки кишечника и его лимфоидный аппарата [2]. Биохимический состав употребляемой пищи и продуктов ее метаболизма оказывает существенное влияние на состояние биологических мембран, в том числе клетки и органов желудочно-кишечного тракта. Рыбные продукты занимают значительное место в питании населения Севера. Регулярное потребление рыбы является одним из основных источников энергии для жителей Севера [18].

В связи с этим целью нашего исследования является изучение зависимости функционального состояния иммунной системы от рациона питания у жителей Севера.

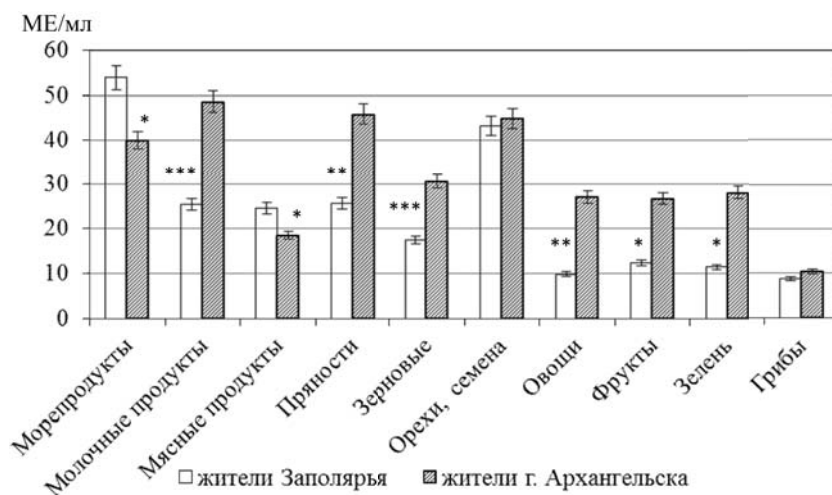
Методы

Проведено обследование 160 взрослых лиц пос. Нельмин Нос в Ненецком автономном округе Архангельской области ($67^{\circ}58'$ с. ш., $52^{\circ}57'$ в. д.) и 152 лиц г. Архангельска. Комплекс лабораторного исследования включал изучение содержания в крови фенотипов лимфоцитов, характеризующих процессы активизации, дифференцировки, антителообразования и апоптоза иммунокомпетентных клеток. Содержание фенотипов лимфоцитов и их субпопуляционный состав определяли иммунопероксидазной реакцией (реактивы НПЦ «МедБиоСпектр», г. Москва) и методом проточной цитометрии с помощью аппарата Epics XL фирмы Beckman Coulter (США), используя многопараметрический анализ клеток. Цитокиновый профиль, иммуноглобулины разных классов и специфические иммуноглобулины G к пищевым антигенам определяли иммуноферментным анализом. Содержание гастроэнтерологических параметров — базального гастрин-17, пепсиногенов I и II, нейропептида SP в сыворотке периферической крови определяли также иммуноферментным анализом с использованием наборов Biohit Gastro Panel (США) и Peninsula Laboratories (LLC A Member of the Bachem Group, USA). Иммуноферментный анализ оценивали с помощью фотометра Multiskan MS фирмы Labsystems (Финляндия) при длине волны 405 нм. Гастропанель по сравнению с гастроскопией и биопсийным исследованием более чувствительный метод обследования и позволяет диагностировать значительно меньшие изменения структуры и функциональной активности слизистой желудка [8]. Анализ взаимосвязи иммунной реактивности и характера питания анализировали по анкетным данным. В группу с преимущественным преобладанием в рационе питания тех или иных про-

дуктов включали лиц, которые использовали конкретную группу продуктов не менее 5 раз в неделю. Так были сформированы группы лиц преимущественно употребляющих морепродукты, мясо, молочные продукты питания и зерновые. Результаты исследования обработаны с использованием программы Statistica 6.0. Тип исследования ретроспективный, выборки случайные, одномоментные. Генеральная совокупность — жители Севера европейской территории России. Определены границы нормального распределения количественных показателей при помощи критерия Шапиро — Уилка. Достоверность различий между группами оценивали с помощью параметрического t-критерия Стьюдента для независимых выборок и непараметрического критерия Уилкоксона. Корреляционный анализ параметров проведен с учетом ранговой корреляции Спирмена с определением коэффициента корреляции (r) и оценки его достоверности. Статистическая достоверность присваивалась при значении $p < 0,05$ [7].

Результаты

По результатам анкетирования сформированы 4 группы обследуемых лиц: преимущественно употребляющих морепродукты, мясо, молочные и зерновые продукты питания. Среди жителей Заполярья наиболее часто регистрируется преимущественное употребление в пищу морепродуктов и мяса (соответственно $44,53 \pm 0,99$ и $33,27 \pm 1,14$ %), преобладание молочных продуктов и зерновых встречается в 2 раза реже (соответственно $20,68 \pm 1,45$ и $11,52 \pm 1,98$ %). Удельный вес жителей Архангельска, употребляющих преимущественно морепродукты, составил $38,81 \pm 1,05$ %; $p = 0,047$; относительный уровень лиц, преимущественно употребляющих в пищу мясо, почти в 3 раза ниже ($12,95 \pm 1,79$ %; $p = 0,009$). Это объясняется тем, что группа жителей Архангельска, преимущественно употребляющих крупы и хлеб, была в 2 раза больше ($26,62 \pm 1,28$ %, $p = 0,045$). Удельный вес лиц с



Содержание специфических IgG к пищевым антигенам

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

молочным рационом питания среди жителей Архангельска и Заполярья не имел различий — $(21,62 \pm 1,40)$ и $(20,68 \pm 1,14)$ % соответственно.

У жителей Заполярья выше концентрации транспортных IgG к морепродуктам питания $(53,97 \pm 2,5)$ и $(40,53 \pm 1,68)$ МЕ/мл соответственно и к мясным продуктам $(24,54 \pm 2,1)$ и $(18,48 \pm 1,43)$ МЕ/мл. У жителей г. Архангельска содержание транспортных IgG к зерновым продуктам питания выше практически в 2 раза $(33,60 \pm 1,8)$ и $(17,47 \pm 1,37)$ МЕ/мл соответственно. Среднее содержание транспортных IgG к молочным продуктам у жителей Заполярья значительно ниже, чем у жителей Архангельска, $(23,94 \pm 1,10)$ и $(48,61 \pm 1,20)$ МЕ/мл соответственно. Возможно, данное противоречие объясняется преобладанием среди молочных продуктов, употребляемых в условиях Заполярья, консервированных продуктов, в значительной степени теряющих антигенную специфичность (рисунок).

Таким образом, имеется четкая зависимость содержания IgG к антигенам продуктов питания от количества (преимущества) данных продуктов в рационе питания.

Установлены некоторые особенности состояния иммунной системы в зависимости от преимущественного употребления тех или иных продуктов питания. При частом использовании в пищу морепродуктов выше концентрации Т-лимфоцитов, активированных интерлейкином (IL)-2 (CD25+), как у жителей Заполярья, так и у проживающих в г. Архангельске, соответственно $(0,77 \pm 0,02)$ и $(0,60 \pm 0,09) \times 10^9$ кл/л; содержание CD25+ у лиц, не употребляющих так много морепродуктов, было в значительной степени ниже $(0,55 \pm 0,05)$ и $(0,51 \pm 0,04) \times 10^9$ кл/л; $p = 0,041-0,008$. Данная закономерность подтверждается тем, что при этом варианте питания наиболее редко регистрируются случаи низких концентраций активированных Т-клеток CD25+: $(39,91 \pm 4,5)$ и $(35,71 \pm 4,9)$ % против $(45,80 \pm 3,1)$ — $(56,67 \pm 4,07)$ % в остальных группах обследуемых лиц. Активизация Т-лимфоцитов IL-2 у людей с преимущественным употреблением морепродуктов ассоциируется с более высокими концентрациями в крови пептидного гормона гастрин-17: $(10,41 \pm 0,02)$ пмоль/л у жителей Заполярья и $(13,53 \pm 0,18)$ пмоль/л у жителей г. Архангельска против соответственно $(2,72 \pm 0,07)$ и $(5,34 \pm 0,11)$ пмоль/л. Интерлейкин-2 является одним из основных активирующих цитокинов, стимулирующих Т-лимфоциты и инициирующих лимфопролиферацию; стимулирует пролиферацию и дифференцировку натуральных киллеров, макрофагов, Т-лимфоцитов. Предопределяет развитие клеток в направлении роста по В-клеточному типу [5]. У данной группы лиц выше концентрации IgE $(162,06 \pm 2,34)$ и $(110,53 \pm 1,94)$ МЕ/мл против $(120,16 \pm 2,26)$ и $(92,71 \pm 1,15)$ МЕ/мл соответственно у жителей Заполярья и г. Архангельска; а также IgA $(4,21 \pm 0,23)$ и $(4,06 \pm 0,03)$ г/л против $(2,77 \pm 0,06)$ и $(2,16 \pm 0,07)$ г/л соответственно. IgA и IgE выполняют за-

щитную роль в организме от паразитов [12]. Высокие концентрации секреторных иммуноглобулинов (slg) классов А и Е под влиянием морепродуктов свидетельствуют об активации этих механизмов защиты. SlgA является доминирующим иммуноглобулином, представленным во внешних секретах. Защитный эффект slgA обусловлен способностью этого антитела ингибировать абсорбцию микроорганизмов с образованием иммунных комплексов, нейтрализующих биологическую активность вирусов и мешающих адгезии микробов на эпителиальные клетки [1]. IgA участвуют в процессах везикулярного транспорта [12], могут синтезироваться местно мукозоассоциированной лимфоидной тканью. Значительную часть мукозоассоциированной лимфоидной ткани составляют клетки врожденного иммунитета. Реакцией рецепторов клеток слизистой и мукозоассоциированной лимфоидной ткани на инфекцию или на растворимые продукты жизнедеятельности нормально функционирующей микрофлоры является продукция цитокинов, обеспечивающих нормальный уровень реакций врожденного иммунитета [11, 14, 16]. В отличие от других механизмов защиты реализация IgE-опосредованной реакции может осуществляться почти мгновенно, и такая защита является наиболее быстрой [4]. Повышенный уровень IgE приводит к активизации реактивного механизма и, как результат, усилению барьерных функций слизистой, повышению уровня полисахаридов муцинового типа клеток эпителия, оказывающих влияние на дифференцировку клеток. Полисахариды муцинового типа клеток эпителия снижают интенсивность влияния пищи на эпителиальные клетки слизистой, защищая ее от механических и химических воздействий. Кроме того, известно, что проникновение белкового антигена повышается при взаимодействии антигена с низкоаффинным рецептором к Fc иммуноглобулинов, экспрессируемом очень активно на энтероцитах тонкой кишки [1, 6]. Установлено, что у лиц с преимущественным питанием морепродуктами выше в сыворотке крови содержание нейромедиатора SP (соответственно $(1,84 \pm 0,04)$ и $(1,05 \pm 0,02)$ против $(0,93 \pm 0,06)$ и $(0,89 \pm 0,03)$ нг/мл в других группах обследуемых лиц).

Заметных особенностей содержания иммунокомпетентных клеток в периферической крови у лиц, питающихся преимущественно мясом, не установлено. Выявлено, что при этом варианте питания реже регистрируются повышенные концентрации IgE: $(10,01 \pm 1,51)$ % среди жителей Заполярья и $(11,82 \pm 2,31)$ % среди жителей г. Архангельска против $(31,91 \pm 3,47)$ и $(21,41 \pm 2,26)$ % соответственно. Влияние преимущественного использования в рационе питания мяса на низкий уровень антителообразования IgE доказана и в средних результатах изучения их концентраций: при преимущественно мясном рационе питания концентрации IgE у жителей Заполярья составили $(76,97 \pm 1,37)$ МЕ/мл, у жителей Архангельска — $(94,74 \pm 1,82)$ МЕ/мл, в то время как у лиц других обследуемых групп концентрации IgE колебались в

пределах ($162,06 \pm 2,34$) – ($97,74 \pm 1,82$) МЕ/мл при среднем уровне содержания ($123,35 \pm 1,52$) МЕ/мл; $p = 0,039–0,009$.

Молочные продукты оказывают незначительное влияние на содержание отдельных фенотипов лимфоцитов и иммуноглобулинов. Но у жителей Заполярья в отличие от таковых г. Архангельска концентрации IgA были в 3 раза выше (соответственно ($3,67 \pm 0,05$) и ($1,09 \pm 0,02$) г/л; $p = 0,07$) что, по нашему мнению, связано с преимущественным употреблением ими консервированных молочных продуктов. Именно этим, вероятно, объясняется резкое увеличение концентраций IgE у жителей Заполярья, которые даже в средних результатах превышают физиологические пределы – ($146,52 \pm 0,1,95$) против ($97,74 \pm 1,09$) МЕ/мл. Частота регистрации повышенных концентраций IgE в крови среди жителей Заполярья составил ($39,41 \pm 2,71$) %, среди проживающих в г. Архангельске – ($18,01 \pm 2,52$) %. Таким образом, преимущественно молочное питание с использованием натуральных молочных продуктов не обуславливает развития иммунных реакций местного и системного характера.

В случаях, когда в рационе питания преобладают зерновые продукты (хлеб и каши), выше содержание натуральных киллеров ($0,74 \pm 0,03$) и ($0,65 \pm 0,09$) $\times 10^9$ кл/л у жителей Заполярья и г. Архангельска против ($0,50 \pm 0,03$) и ($0,46 \pm 0,07$) $\times 10^9$ кл/л у лиц с другим типом питания. Наиболее выраженной особенностью уровней изучаемых параметров у лиц с преимущественно зерновым питанием является относительно высокое в пределах нормы содержание TNF- α в крови (у жителей Заполярья ($20,96 \pm 0,05$), у жителей Архангельска – ($26,80 \pm 0,11$) пг/мл) при концентрации цитокина у обследуемых других вариантов питания ($9,33 \pm 0,07$) пг/мл, $p = 0,008$. Надо полагать, что зерновые продукты при значительном употреблении обуславливают развитие реакции со стороны врожденного иммунитета. Естественные киллерные клетки (НК-клетки) способны лизировать клетки-мишени без предварительного контакта и развития реакции специфического иммунного ответа.

Известно, что гликопротеин CD16 низкоэффинный рецептор для IgG, с участием которого реализуется антителозависимая цитотоксичность. Одним из эффективных компонентов гранулоопосредованной цитотоксичности является гранзим В, способный активировать иницирующие и исполнительные каспазы, разрушающие мембранные и цитоплазматические белки [20]. НК-клетки синтезируют ростовые факторы – грануломакрофагальный и гранулоцитарный колониестимулирующий, цитокины TNF- α , IL-12, IL-15, IL-18 и IL-10, а также IFN- γ , который стимулирует экспрессию МНС-1 на поверхности антигенпредставляющих клеток. Таким образом, НК являются промежуточными клетками, выполняющими реакции врожденного и адаптивного иммунитета [19]. Лектиноподобный активирующий рецептор НК гликопротеин типа PINKG2D способен

распознавать стрессиндуцируемые молекулы MICA и MICB и родственные антигены МНС-1 [13, 15]. Преобладание в рационе зерновых продуктов ассоциировано с наиболее низкими уровнями содержания в крови лимфоцитов CD10+ ($0,41 \pm 0,08$) и ($0,40 \pm 0,02$) $\times 10^9$ кл/л соответственно у жителей Заполярья и г. Архангельска; у обследуемых с иным рационом питания содержание данных клеток составило ($0,58 \pm 0,05$) и ($0,57 \pm 0,04$) $\times 10^9$ кл/л соответственно ($p = 0,041$).

Обсуждение результатов

Итак, содержание транспортных IgG в сыворотке крови устанавливается преобладанием определенных продуктов в рационе питания. Преимущественно молочное питание с использованием натуральных молочных продуктов и преобладание в рационе мяса не обуславливает развития иммунных реакций местного и системного характера. Преобладание в рационе морепродуктов и зерновых продуктов активирует системные иммунные реакции: преимущественно зерновое питание ассоциировано с повышением содержания в крови TNF- α и CD16+ на фоне низких показателей CD10+; значительная доля морепродуктов в рационе активирует Т-лимфоциты с увеличением содержания CD25+, IgA и IgE. Активизация лимфопролиферации Т-лимфоцитов и синтеза секреторных иммуноглобулинов взаимосвязана с повышением в сыворотке крови нейрпептида SP (субстанция Р). Субстанция Р оказывает значительное влияние на функциональную активность желудочно-кишечного тракта: стимулирует моторику пищевода, желудка, тонкой и толстой кишок, механическую и электрическую активность пищеварительного тракта, панкреатическую секрецию и секрецию слюнных желёз, а также ингибирует секрецию желчи [3, 9]. SP принимает разнообразное участие в активации макрофагов и лимфоцитов в качестве фактора стимуляции синтеза провоспалительных цитокинов, активирует лимфопролиферацию. Лимфопролиферация Т-лимфоцитов и натуральных киллеров происходит на фоне повышенных уровней содержания SP, IL-2 и IgA и IgE [4]. Повышение содержания в крови гастрин-17 в этой ситуации является, вероятно, вторичным, зависящим от увеличения концентраций нейромедиатора (SP). Действительно, концентрации SP наиболее высоки при преобладании в пище морепродуктов ($1,84 \pm 0,04$) и ($1,05 \pm 0,02$) нг/мл у жителей Заполярья и г. Архангельска; у лиц, питающихся преимущественно хлебом и кашами, соответственно ($0,87 \pm 0,03$) и ($0,86 \pm 0,01$) нг/мл. Частота регистрации дефицита содержания SP в крови у лиц с повышенным уровнем в питании зерновых была более высокой ($62,50 \pm 4,21$) и ($50,02 \pm 3,62$) % у жителей Заполярья и Архангельска. Кроме того, у жителей Заполярья выше концентрации реагинов, иммуноглобулинов класса Е, что объясняется более высоким уровнем дисбактериоза, инфицированности паразитами ($47,05$ % против $17,50$) и, следовательно, нарушением функциональной

активности энтероцитов. Энтероциты, как известно, определяют толерантность по отношению к пищевым антигенам и микробным антигенам в кишечнике. С функциональной деятельностью энтероцитов связано формирование дежурной иммунной кишечной среды, обеспечивающей динамический баланс в подавлении и стимуляции локальных иммуновоспалительных реакций [17].

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

Список литературы

1. Беляков И. М. Иммунная система слизистых // Иммунология. 1997. № 4. С. 7–12.
2. Бондаренко В. М. Дисбактериоз кишечника как клиничко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. М. : Гэотар-Медиа, 2007. 304 с.
3. Виноградов В. А. Роль гормонов гипофиза и нейропептидов в регуляции функций желудка и двенадцатиперстной кишки // Нейрогуморальная регуляция пищеварения. М. : Медицина, 1983. С. 202.
4. Добродеева Л. К. Содержание иммуноглобулина Е в сыворотке крови у людей, проживающих на европейской территории России // Экология человека. 2010. № 5. С. 3–10.
5. Добродеева Л. К., Сергеева Е. В. Состояние иммунной системы в процессе старения. Екатеринбург : РИО УрО РАН, 2014. 136 с.
6. Меньшикова Е. А., Карякина О. Е. Иммунные реакции регуляции пищеварения у жителей Заполярья // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2014. № 2. С. 78–81.
7. Сергиенко В. И., Бондарева И. Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. 2-е изд., перераб. и доп. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. 304 с.
8. Сиппонен П. Иммуноферментный анализ на пепсиноген I, пепсиноген II, гастрин-17 и антитела *Helicobacter pylori* в неинвазивной диагностики атрофического гастрита // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2002. Т. 12, № 3. С. 46–52.
9. Трофимов А. В., Князькин И. В., Кветной И. М. Нейроэндокринные клетки желудочно-кишечного тракта в моделях преждевременного старения. СПб. : ДЕАН, 2005. 208 с.
10. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Иммунная система желудочно-кишечного тракта: особенности строения и функционирования в норме и при патологии // Иммунология. 1997. № 5. С. 4–7.
11. 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. Vol. 14. P. 660–667.
12. 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. Vol. 4. P. 321–332.
13. Groh V., Rhinehart R., Secrist H. Broad tumor-associated expression and recognition by tumor-derived gamma delta T cells of MICA and MICB // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1999. Vol. 96. P. 6879–6884.
14. Hill D. A., Artis D. Intestinal bacteria and the regulation of immune cell homeostasis // Ann. Rev. Immunol. 2010. Vol. 28. P. 623–667.
15. Li P., Morris D. L., Willcox B. E. Complex structure of the activating immunoreceptor NKG2D and its MIC class I-like ligand MICA // Nature Immunol. 2001. Vol. 2. P. 443–451.
16. Mantis N. J., Rol N., Corthesy B. Secretory IgAs complex roles in immunity and mucosal homeostasis in the gut // Mucosal Immunol. 2011. Vol. 4. P. 603–611.
17. Miron N., Cristea V. Active cells in tolerance to food and microbial antigens in the gut // Clin. and Exp. Immunol. 2012. Vol. 167, N 3. P. 405–412.
18. Petreny N., Dobrodeeva L., Bichkaeva F., Menshikova E., Lutfaliev G., Poletaeva A., Repina V. Fish consumption and socio-economic factors among residents of Archangelsk city and the rural Genets autonomous area // International journal of Circumpolar Health. 2011. Vol. 70, N 1. P. 46–58.
19. Salih H. R., Antropius H., Gieseke F. Functional expression and release of ligands for the activating immunoreceptor NKG2D in leukemia // Blood. 2003. Vol. 102. P. 1389–1396.
20. Thiery J., Keefe D., Boulant S. Perforin pores in the endosomal membrane trigger the release of endocytosed granzyme B on target cells // Nature Immunol. 2011. Vol. 12, N 8. P. 770–777.

References

1. Belyakov I. M. Mucosal immune system. *Immunologiya* [Immunology]. 1997, 4, pp. 7-12. [in Russian]
2. Bondarenko V. M. *Disbakterioz kishechnika kak kliniko-laboratornyi sindrom: sovremennoe sostoyanie problemy* [Intestinal dysbiosis both clinical and laboratory syndrome: a state of the art]. Moscow, Geotar-Media Publ., 2007, 304 p.
3. Vinogradov V. A. Rol' gormonov gipofiza i neuropeptidov v regulatsii funktsij zheludka i dvenadcatiperstnoy kishki [The role of pituitary hormones and neuropeptides in regulating the functions of the stomach and duodenum]. *Neirogumoral'naya regulatsiya pishchevareniya*. [Neurohumoral regulation of digestion]. Moscow, Meditsina Publ., 1983, p. 202.
4. Dobrodeeva L. K. The contents of IgE in the blood serum of people living in the European part of Russia. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2010, 5, pp. 3-10. [in Russian]
5. Dobrodeeva L. K., Sergeeva E. V. *Sostoyanie immunnnoy sistemy v protsesse stareniya* [The immune system in the aging process]. Yekaterinburg, 2014, 136 p.
6. Menshikova E. A., Karyakina O. E. Immune response regulation of digestion residents Arctic. *Vestnik Ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki* [Bulletin of the Ural Medical academy]. 2014, 2, pp. 78-81. [in Russian]
7. Sergienko V. I., Bondareva I. B. *Matematicheskaya statistika v klinicheskikh issledovaniyakh* [Mathematical Statistics in Clinical Research]. Moscow, Geotar-Media Publ., 2006, 304 p.
8. Sipponen P. Enzyme-linked immunosorbent assay for pepsinogen I, pepsinogen II, gastrin-17 and *Helicobacter pylori* antibodies in non-invasive diagnosis of atrophic gastritis. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2002, 12 (3), pp. 46-52. [in Russian]
9. Trofimov A. V., Knyaz'kin I. V., Kvetnoi I. M. *Neiroendokrinnye kletki zheludочно-kishechnogo trakta v modelyakh prezhevremennogo stareniya* [Neuroendocrine cells of the gastrointestinal tract in the models of premature aging]. Saint Petersburg, DEAN Publ., 2005, 208 p.
10. Khaïtov R. M., Pinegin B. V. The immune system of

the gastrointestinal tract: structural features and function in health and disease. *Immunologiya* [Immunology]. 1997, 5, pp. 4-7. [in Russian].

11. 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, pp. 660-667.

12. 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, pp. 321-332.

13. Groh V., Rhinehart R., Secrist H. Broad tumor-associated expression and recognition by tumor-derived gamma delta T cells of MICA and MICB. *Proc. Natl. Acad. Sci, USA.* 1999, 96, pp. 6879-6884.

14. Hill D. A., Artis D. Intestinal bacteria and the regulation of immune cell homeostasis. *Ann. Rev. Immunol.* 2010, 28, pp. 623-667.

15. Li P., Morris D. L., Willcox B. E. Complex structure of the activating immunoreceptor NKG2D and its MIC class I-like ligand MICA. *Nature Immunol.* 2001, 2, pp. 443-451.

16. Mantis N. J., Rol N., Corthesy B. Secretory IgAs complex roles in immunity and mucosal homeostasis in the gut. *Mucosal Immunol.* 2011, 4, pp. 603-611.

17. Miron N., Cristea V. Active cells in tolerance to food

and microbial antigens in the gut. *Clin. and Exp. Immunol.* 2012, 167 (3), pp. 405-412.

18. Petreny N., Dobrodeeva L., Bichkaeva F., Menshikova E., Lutfaliev G., Poletaeva A., Repina V. Fish consumption and socio-economic factors among residents of Archangelsk city and the rural Genets autonomous area. *International journal of Circumpolar Health.* 2011, 70 (1), pp. 46-58.

19. Salih H. R., Antropius H., Gieseke F. Functional expression and release of ligands for the activating immunoreceptor NKG2D in leukemia. *Blood.* 2003, 102, pp. 1389-1396.

20. Thiery J., Keefe D., Boulant S. Perforin pores in the endosomal membrane trigger the release of endocytosed granzyme B into target cells. *Nature Immunol.* 2011, 12 (8), pp. 770-777.

Контактная информация:

Меньшикова Елена Александровна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории экологической иммунологии и регуляторных механизмов иммунитета ФГБУН Институт физиологии природных адаптаций УрО РАН

Адрес: 163000, г. Архангельск, пр. Ломоносова, д. 249
E-mail: vekaup24@yandex.ru