

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАКТИВНОСТЬ И СОСТОЯНИЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У КОРЕННЫХ ЖИТЕЛЕЙ НЕНЕЦКОГО АВТОНОМНОГО ОКРУГА

© 2009 Е.А. Меньшикова, Г.Т. Люtfалиева, А.И. Леванюк, Е.В. Сергеева
Институт физиологии природных адаптаций УрО РАН г. Архангельск
Статья получена 08.10.2009 г.

В работе анализируется взаимосвязь реактивных процессов системного и местного иммунитета у жителей Заполярья и лиц, проживающих в г. Архангельске. Системные реакции у жителей Ненецкого автономного округа связаны с повышением клеточно-опосредованной цитотоксичности, антителозависимой реактивной цитотоксичности, что обуславливает пролиферацию лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов. Развитие местных иммунных реакций у жителей Заполярья проявляется в виде дефицита sIgA, облигатной микрофлоры на фоне высокой секреции ЦИК.

Ключевые слова: *общий и местный иммунитет; микрофлора кишечника; гастрин-17; пепсиноген I*

Состояние иммунной системы и уровень ее реактивности интегрально отражают функциональное состояние организма, его реальные возможности адаптироваться в дискомфортных условиях жизни. Климат Севера для проживания человека является дискомфортным по дефициту тепла, освещенности, напряженности иономагнитного возмущения и чрезвычайной степени смены климатических параметров [1]. Отмеченное выше определяет низкую биологическую продуктивность экосистем, слабую способность их к самоочищению и самовосстановлению. В Ненецком автономном округе (НАО), расположенном за Северным полярным кругом, отмечается высокая заболеваемость взрослого населения язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, холециститами и желчнокаменной болезнью [1]. Известно, что желудочно-кишечный тракт в значительной степени подвержен воздействию экзогенных антигенов, контакт с которыми является очень тесным [1-4]. Наиболее значительная концентрация иммунокомпетентных клеток сконцентрирована в кишечнике, который играет большую роль в генерации всей иммунной системы [2, 4, 7]. Пероральное воздействие антигена формирует, с одной стороны, «местные» гуморальную и клеточно-опосредованную реакции, с другой стороны – системный иммунный ответ [2, 3, 6]. Кишечник является местом наибольшего скопления микроорганизмов, представляющих потенциальную опасность для человека. Патогенетическое значение дисбиотических изменений кишечной микрофлоры при заболеваниях и функциональных

расстройствах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) человека не вызывает сомнений. Длительная персистенция патогенных микроорганизмов и накопление их токсических метаболитов в ЖКТ оказывает неблагоприятное воздействие на эпителиальные клетки слизистой оболочки кишечника и его лимфоидного аппарата [2, 3, 6]. В последние годы накапливается все больше информации о том, что функционирование иммунной системы тесно связано с гормональной активностью ЖКТ [8, 9]. Клетки ЖКТ вырабатывают множество жизненно важных гормонов и тем самым участвуют в поддержании общего гомеостаза организма. Так уровни гастрин-17 и пепсиногена I в сыворотке крови являются биомаркерами состояния оболочки желудка [8, 10].

Цель исследования: изучить взаимосвязь реактивных процессов в слизистой толстого кишечника и общих иммунных реакций жителей Заполярья.

Материалы и методы исследования. В работе использованы материалы иммунологического и микробиологического обследования 68 здоровых лиц, проживающих в г. Архангельске и 111 человек Заполярья. Для характеристики иммунной системы изучали содержание в крови фенотипов лимфоцитов, характеризующих процессы активизации, дифференцировки, антителообразования и апоптоза иммунокомпетентных клеток. Содержание фенотипов лимфоцитов и субпопуляций клеток определяли иммунопероксидазной реакцией и методом проточной цитометрии с помощью аппарата Epics XL фирмы Beckman Coulter (США), используя многопараметрический анализ клеток. Определяли также концентрации сывороточных IgM, IgA, IgG, IgE и цитокинов IL-6, TNF- α , IL-10. Цитокиновый профиль определяли иммуноферментным анализом (ИФА) реактивами BioSource Europe S.A. (США), иммуноглобулины – также в ИФА реактивами Seramun Diagnostica GmbH (Германия) и Accu Bind (США). Этим же методом определяли содержание гастрин-17, пепсиногена I в крови с использованием набора Biohit GastroPanel (США). Иммуноферментный анализ оценивали с помощью фотометра

*Меньшикова Елена Александровна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории регуляторных механизмов иммунитета.
E-mail: vesaur24@yandex.ru*

Люtfалиева Гюльнара Тельмановна, кандидат биологических наук, заведующая лабораторией иммунологии. E-mail: gulnara.science@mail.ru

Леванюк Анна Игоревна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник

Сергеева Елена Владимировна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник

«Multiskan MS» фирмы «Labsystems» (Финляндия) при длине волны 405 нм. Изучали также микрофлору толстого кишечника, цитограмму, фагоцитоз, содержание в sIgA и сорбционную способность эпителия отделяемого слизистой кишечника. Полученные результаты обработаны с помощью пакета программ «Statistica 6.0». Данные представлены в виде средних величин и ошибок средней ($M \pm m$), достоверность различий между группами определяли по критерию t Стьюдента и с использованием непараметрических тестов. Статистическая достоверность присваивалась при $p < 0,05$. Корреляционный анализ параметров сделан с учетом коэффициента Спирмена (r).

Результаты исследования и их обсуждение.

У жителей Заполярья количество лейкоцитов в крови достоверно выше, чем у жителей г. Архангельска (соответственно $6,71 \pm 0,19 \times 10^9$ и $4,89 \pm 0,15 \times 10^9$ кл/л; $p < 0,05$), преимущественно за счет содержания лимфоцитов ($2,38 \pm 0,07 \times 10^9$ и $1,02 \pm 0,09 \times 10^9$ кл/л; $p < 0,05$), а также эозинофилов ($0,34 \pm 0,03 \times 10^9$ и $0,19 \pm 0,02 \times 10^9$ кл/л; $p < 0,01$) и моноцитов ($0,55 \pm 0,04 \times 10^9$ и $0,40 \pm 0,03 \times 10^9$ кл/л; $p < 0,05$). Частота повышенных концентраций моноцитов у жителей Заполярья составляет $18,65 \pm 0,28\%$, а эозинофилов – $38,16 \pm 0,27\%$. Антигенпрезентирующие клетки (моноциты) инициируют механизм развития воспаления, стимулируя общие процессы лимфопролиферации с повышением содержания в крови CD10+ ($0,65 \pm 0,04 \times 10^9$ против $0,47 \pm 0,03 \times 10^9$ кл/л; $p < 0,05$). Частота повышенных концентраций клеток с маркером CD10+ составляет $43,24 \pm 0,33\%$. Активность апоптоза (CD95+) лимфоцитов повышается в соответствии с уровнем лимфопролиферации (с $0,59 \pm 0,03 \times 10^9$ до $0,48 \pm 0,03 \times 10^9$ кл/л). На фоне более высоких концентраций лимфоцитов у жителей НАО отмечены повышенные уровни содержания цитотоксических клеток фенотипа CD3+/CD8+ ($0,55 \pm 0,03 \times 10^9$ и $0,42 \pm 0,03 \times 10^9$ кл/л; $p < 0,05$); повышенные уровни которых регистрировали у $39,55 \pm 0,37\%$. На фоне увеличения активности клеточно-обусловленной цитотоксичности у жителей НАО выявлен дефицит Т-хелперов (CD3+/CD4+) в $74,43 \pm 0,49\%$; при среднем содержании их $0,47 \pm 0,02 \times 10^9$ кл/л.

Очень резкие различия установлены относительно содержания в крови сывороточных иммуноглобулинов: концентрации IgM были в среднем выше в 2,4 раза ($1519,70 \pm 88,11$ против $634,83 \pm 6,74$ мкг/мл; $p < 0,01$), и IgE – в 1,7 раза ($118,07 \pm 25,34$ и $68,18 \pm 6,55$ МЕ/мл; $p < 0,01$). Высокому уровню содержания реагинов соответствует более высокая концентрация клеток с маркером CD23 ($0,70 \pm 0,02 \times 10^9$ против $0,41 \pm 0,03 \times 10^9$ кл/л; $p < 0,05$). Частота повышенных концентраций CD23+ отмечена в $88,69 \pm 0,62\%$ случаев. Наблюдаются также более значительные уровни содержания натуральных киллеров CD3+/CD16+56+ ($0,51 \pm 0,03$ и $0,38 \pm 0,03 \times 10^9$ кл/л; $p < 0,05$). Концентрации и провоспалительных цитокинов соответствовали физиологическим уровням: ФНО- α ($8,51 \pm 0,80$ пг/мл), IL-6 ($10,51 \pm 1,41$ пг/мл).

Для жителей НАО характерны более высокие концентрации сывороточных IgA ($4065,35 \pm 203,3$ против $785 \pm 4,91$ мкг/мл); в $49,44 \pm 0,75\%$ выявлено увеличение сывороточного IgA относительно физиологического содержания. Наряду с этим отмечено значительное снижение концентраций sIgA в отделяемом слизистой кишечника ($0,56 \pm 0,06$ против $1,10 \pm 0,02$ г/л; $p < 0,05$). Низкий уровень секреторного IgA может допустить проникновение антигена к плазматическим клеткам подслизистого слоя, которые продуцируют IgE [1].

Местные иммунные реакции в отделяемом слизистых кишечника у жителей Заполярья и г. Архангельска отличаются низким уровнем фагоцитарной активности ($45,68 \pm 1,06$ и $42,85 \pm 0,94\%$), а также снижением сорбционной способности эпителия ($59,12 \pm 5,53$ и $43,39 \pm 4,77$ бактерий на клетку). У жителей Заполярья установлены более высокие концентрации циркулирующих иммунных комплексов ($3,54 \pm 0,09$ против $2,78 \pm 0,05$ г/л; $p < 0,05$); уровни ЦИК возрастают при условии избыточности антигена, т.е. при недостаточной утилизации микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности, на фоне дефицита sIgA ($0,56 \pm 0,06$ г/л; $r = -0,62$; $p = 0,03$). Цитологическая структура клеток отделяемого слизистой кишечника у жителей НАО характеризуется повышением содержания нейтрофильных лейкоцитов и плазматических клеток ($p < 0,01-0,001$). Так содержание нейтрофилов выше в 1,8 раза ($18,44 \pm 1,08$ и $10,50 \pm 1,88\%$), относительный уровень плазматических клеток – соответственно в 1,6 раза ($18,03 \pm 0,13$ и $11,04 \pm 0,83\%$).

Содержание облигатной микрофлоры (Lacto-, Bifidobacteria, и E. coli) у жителей Заполярья на 2-4 порядка ниже; дефицит E.coli наблюдается практически у всех обследуемых лиц; дефицит молочнокислых бактерий регистрируется в $85,29 \pm 1,36\%$ случаев; недостаточность содержания бактерий семейства Bifidobacteria наблюдается в $76,54 \pm 1,06\%$. На фоне недостаточности содержания указанных микроорганизмов регистрируется резкое (в 100 раз) повышение концентраций гноеродных кокков и бацилл. Однако основной причиной резко выраженных иммунологических реакций и местных, и общих у ненцев являются паразитарное инфицирование, которое установлено в $47,05\%$.

У жителей НАО в $86,36 \pm 1,05\%$ случаев выявлен дефицит содержания пептидного гормона, гастрин-17 (среднее содержание $2,52 \pm 0,13$ пмоль/мл) без существенного снижения пепсиногена-I ($104,84 \pm 8,42$ мг/л). У $23,86 \pm 0,55\%$ лиц установлены повышенные концентрации пепсиногена-I ($170,55 \pm 9,25$ мг/л). Известно, что сниженные концентрации гастрин-17 и высокий уровень профермента (пепсиноген-I) стимулируют образования соляной кислоты в желудке, что может быть риском повреждения эпителия слизистой желудка [8, 11, 12].

Среди жителей НАО регистрируется $31,89\%$ больных с заболеванием ЖКТ (гастрит, гастродуоденит, колит, язва желудка, панкреатит, холестит), что в 1,5 раза больше, чем среди жителей г. Архангельска – $20,38\%$. Среди больных

лиц Заполярья дефицит гастрин-17 выявлен в 94,59±3,94%, повышенные концентрации пепсиногена I установлены у 27,03% больных. В средних результатах содержание гастрин-17 у больных было в 2,2 раз ниже (1,13±0,20 пмоль/мл), а концентрации пепсиногена-I практически одинаковы (110,58±9,81 мг/л). Низкие уровни содержания гастрин-17 коррелируют с повышенным содержанием CD10+, CD23+ и IgE. Следовательно, снижение активности гастрин-17 взаимосвязано или обусловлено нарушениями биоценоза кишечника, инфицированием, особенно паразитарного характера. Обратные взаимосвязи установлены между содержанием гастрин-17 и активностью клеточно-опосредованной цитотоксичности. Однако низкое содержание гастрин-17 в сыворотке крови ненцев далеко не всегда ассоциируется с выраженным дисбактериозом кишечника и паразитарным инфицированием. Возможно, что изначальная недостаточность функциональная активность пептидного гормона является одной из причин широкого распространения болезней ЖКТ среди коренных жителей НАО.

Выводы: реактивные изменения иммунной системы у коренных жителей Заполярья обуславливаются не только экстремальными климатическими условиями жизни, но и антигенным воздействием инфекционного характера, преимущественно паразитарного происхождения. Активизация клеточно-опосредованной и антителозависимой реактивной цитотоксичности обуславливает пролиферацию лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов. Дефицит Т-хелперов, распространенный среди жителей Заполярья, не взаимосвязан с патологией ЖКТ и инфицированием и, вероятнее всего, формируется под влиянием неблагоприятных климатических условий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Добродеева, Л.К. Иммунологическая реактивность, состояние здоровья населения Архангельской области / Л.К. Добродеева, Л.П. Жилина. – Екатеринбург: УрО РАН, 2004. – 228 с.
2. Барановский, А.Ю. Дисбактериоз кишечника. 3-е изд. / А.Ю. Барановский, Э.А. Кондрашина // СПб: Питер, 2008. – 240 с.
3. Бажукова, Т.А. Оппортунистическая инфекция, как проявление дисбаланса иммунной системы / Т.А. Бажукова, В.Г. Плакидин, Г.А. Сулонова // Иммунологическая реактивность человека на Севере: сб. науч. тр. – Архангельск, 1993. – С. 7-11.
4. Беляков, И.М. Иммунная система слизистых. // Иммунология. – 1997. – №4. – С.7-12.
5. 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.
6. Герман, Г.П. Сравнительный анализ системного и местного иммунитета при избирательном дефиците иммуноглобулина А / Г.П. Герман, Е.В. Чернохвостова, Н.И. Мальцева // Журн. микробиологии, эпидемиологии и инфекц. болезней. – 1984. – № 3. – С. 89-93.
7. Макаров, А.И. Иммунологическая реактивность при острых воспалительных заболеваниях органов брюшной полости у хирургических больных: автореферат диссертации док. мед. наук. – Архангельск, 2009. – с. 40.
8. Сиппонен, П. Иммуноферментный анализ на пепсиноген I, пепсиноген II, гастрин-17 и антитела *Helicobacter pylori* в неинвазивной диагностике атрофического гастрита / П. Сиппонен, Э. Форсблум, О. Суовонейми, М. Харконен // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002. – Т. 12, №3. – С. 46-52.
9. 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.
10. Kekki, M. Serum pepsinogen I and serum gastrin in the screening of severe corpus gastritis / M. Kekki, I.M. Samloff, K. Varis, T. Ihamaki // Scand. J. Gastroenterol. – 1991. – V. 186. – P. 109-116.

IMMUNE REACTIVITY AND STATE OF GASTROENTERIC TRACT AT ABORIGINALS OF NENETS AUTONOMOUS REGION

© 2009 E.A. Menshikova, G.T. Lyutfaliev, A.I. Levanyuk, E.V. Sergeeva
Institute of Environmental Physiology UB RAS, Arkhangelsk
Article is received 2009/10/08

In work the interrelation of reactive processes of system and local immunity at inhabitants of Zapolyarie and patients, living in Arkhangelsk is analyzed. System reactions at inhabitants of Nenets autonomous region are connected with increasing the cellular-mediated cytotoxicity, antibody-mediated regain cytotoxicity, that causes proliferation of lymphocytes, monocytes and eosinophils. Development of local immune reactions in inhabitants of Zapolyarie is shown in the form of deficiency sIgA, obligate microflora on the phon of high secretion CIC.

Key words: *general and local immunity; microflora of intestines; gastrin-17, pepsinogen – I*

*Elena Menshikova, Candidate of Biology, Senior Research Fellow,
Laboratory of Regulatory Mechanisms of Immunity. E-mail:
vecaup24@yandex.ru*

*Gyulnara Lyutfaliev, Candidate of Biology, Head of the
Ecological Immunology Laboratory. E-mail: gulnara.science@mail.ru*

*Anna Levanyuk, Candidate of Biology, Senior Research Fellow
Elena Sergeeva, Candidate of Biology, Senior Research Fellow*