

**НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
ИНСТИТУТ ГОРНОЙ ФИЗИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ**

На правах рукописи
УДК 612.017.1:616-053:614.7(23.0)

КАЗЫБЕКОВА АСТРА АЖЫМУДУНОВНА

**ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ
РЕАКТИВНОСТИ У ЖИТЕЛЕЙ ТЕХНОГЕННЫХ ЗОН ГОРНОЙ
МЕСТНОСТИ**

03.03.01 - физиология

ДИССЕРТАЦИЯ

**на соискание ученой степени
кандидата биологических наук**

Научный руководитель:
доктор биологических наук, профессор,
Заслуженный деятель науки КР
Собуров К.А.

БИШКЕК - 2021

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1. Возрастные особенности иммунного статуса и естественной резистентности здоровых жителей различных горных и техногенных регионов	11
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ	33
2.1. Климато-географические особенности в зонах исследования.....	33
2.2. Контингент обследованных.....	36
2.3. Методика исследования	38
2.4. Определение селена	46
2.5. Статистическая обработка результатов исследования	46
ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ИММУННОЙ РЕАКТИВНОСТИ У ЖИТЕЛЕЙ ТЕХНОГЕННЫХ ЗОН ГОРНОЙ МЕСТНОСТИ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ	47
3.1. Возрастная оценка иммунной реактивности у жителей благоприятной и неблагоприятной окружающей среды низкогорья (г. Кара-Балта, Жайылского района, 780 м над ур.м.)	47
3.1.1. Распространенность иммунопатологических синдромов у жителей экологически благополучной и неблагополучной зон в условиях низкогорья	54
3.2. Возрастная динамика гуморальных и клеточных звеньев иммунитета у жителей при воздействии антропогенных факторов в условиях среднегорья (п. Каджи-Сай, Тонского района, 1740 м над ур.м.)	56
3.3. Возрастные изменения иммунитета и естественной резистентности у жителей техногенной зоны горной местности (п. Мин-Куш, Жумгалского района, 2200 м над ур.м.)	61
ГЛАВА 4. ВОЗРАСТНЫЕ ОЦЕНКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОЙ РЕАКТИВНОСТИ У ЖИТЕЛЕЙ ГОРНЫХ РЕГИОНОВ КЫРГЫЗСТАНА	75
4.1. Содержание селена в воде, почвенно-растительном покрове и сыворотке крови у жителей горной местности.....	76
4.2. Возрастные особенности иммунитета и естественной резистентности организма у постоянных жителей предгорья (с. Кок-Добо, 700м над ур.м.)...	78
4.3. Возрастные особенности иммунной реактивности у жителей среднегорья (с. Суусамыр Жайылского района, 2200м над ур.м.)	81
4.4. Возрастные особенности иммунной реактивности у жителей высокогорья (с. Ак-Кыя Кочкорского района, 2800м над ур.м.)	83
4.5. Распространенность иммунопатологических синдромов среди жителей низко- и высокогорья.....	86
ГЛАВА 5. ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИММУННОЙ РЕАКТИВНОСТИ У ПРИШЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ГОР, МИГРИРУЮЩЕГО В НИЗКОГОРЬЕ....	88
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	104
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	110

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ - антиген
АТ - антитело
Б - базофилы
ИАН - индекс активации нейтрофилов
ИД - иммунодефицит
ИЛ-1 - (-2,-6,-8) – интерлейкин 1(-2,-6, -8) (IL- от англ. Interleukin).
ИФА - иммуноферментный анализ
К - компонент комплемента
Л - лизоцим
м - здесь и далее в метрах над уровнем моря
М - моноциты
Н - нейтрофилы
НСТ-тест - тест с нитросиним тетразолием
ПАН - показатель активности нейтрофилов
ПДК - предельно допустимая концентрация
СИ - система иммунитета
Тс - Т-киллеры/супрессоры
Тх - Т-хелперы
ФИ - фагоцитарный индекс
ФЧ - фагоцитарное число
ЦИК - циркулирующие иммунные комплексы
ЦТЛ - цитотоксические Т-лимфоциты
Э - эозинофилы
ЭБ - эритроциты барана
C₃R - (от англ. complement receptors) рецептор для комплемента.
CD+ - кластеры дифференцировки антигенов
CD16+ - НК (натуральные киллеры)
CD20+ - В-лимфоциты
CD3+ - зрелые Т-лимфоциты
CD4+ - Т-хелперно-индукторные клетки
CD5+ - все Т-клетки
CD8+ - цитотоксические Т-клетки
CD4+/CD8+ или ИРИ - иммунорегуляторный индекс
CD28+ - экспрессируют субпопуляции Т-клеток
FcR - рецептор к Fc-фрагменту Ig.
IgA - иммуноглобулин А
IgG - иммуноглобулин G
IgM - иммуноглобулин М

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации

Иммунная реактивность является одной из регуляторных систем в организме человека, которая высокочувствительна к воздействию факторов окружающей среды. Эта проблема становится актуальной и в природных условиях горного климата, где с каждым годом увеличивается население и происходит урбанизация общества. Накоплено достаточно доказательств того, что комплекс техногенных и биоклиматических факторов высокогорья, предъявляет к адаптационным возможностям человека в отличие от равнинной местности исключительно высокие требования (Шаназаров А.С. и соавт. 1996; Китаев М.И., 2000).

Уровень иммунной реактивности является индикатором состояния систем жизнеобеспечения – основы здоровья человека. С ухудшением социальных и климатических условий в Республике последние годы возрастает число людей с иммунодефицитным состоянием, что отражается на статистике ряда заболеваний. Важно отметить, что не существует практически ни одного заболевания, при котором не проявлялись бы дисфункции иммунной системы (Черешнев В.А. и соавт., 1999; Хаитов Р.М. и соавт., 2000; Китаев М.И. и соавт., 2009).

Сбой физиологических механизмов адаптационной перестройки организма при воздействии комплексных неблагоприятных горных и техногенных факторов обуславливает развитие тяжелых стрессорных реакций (Китаев М.И., 2000; Хаитов Р.М. и соавт., 2001; Агаджанян Н.А., 2002; Китаев М.И. 2014; Собуров К.А., 2015).

Ухудшение состояния здоровья жителей горных районов определяет ранее выявления предпатологических состояний.

Изучение особенностей иммунитета здорового населения в различных климатогеографических регионах Кыргызстана в своей совокупности должно

давать оценку не только состоянию иммунной системы и естественной резистентности в целом, но и отдельным ее звеньям.

Известно, что возрастная иммунная реактивность у людей обусловлена генетическими и экзогенными факторами и постепенно изменяется в процессе физиологического становления.

В литературе нет постоянного мониторинга и анализа получения региональной оценки возрастных норм иммунной реактивности у жителей отдельных районов горных регионов. Отсутствуют сравнительные данные об особенностях динамики нескольких иммунологических показателей, изученных одновременно у лиц одних и тех же возрастных групп. Не уточнен вопрос, характеризующий нормативные данные о взаимодействии показателей гуморальных и клеточных звеньев иммунитета. Кроме этого не изучены неспецифические факторы защиты проживающих в экологически неблагоприятных регионах, связанных с загрязнением окружающей среды, повышенным радиационным фоном и солями тяжелых металлов. Эти вопросы почти не исследованы.

В этом контексте проблема дефицита селена в организме человека с каждым годом обретает все большую актуальность, поскольку в разных социальных возрастных группах недостаток этого элемента приводит к снижению иммунной реактивности, повышению интенсивности свободнорадикального окисления липидов, а значит, и росту заболеваемости населения (Титов В.Н., 1998; Ланкин В.С. и соавт., 2001; Решетник Л.А., Парфенова Е.О, 2001; Голубкина Л.А, 2002; Жетписбаева Х.С., 2008; Кохан С.Т., 2012; Krivosheeva E.M., 2012).

Ранее проводимые исследования в основном были посвящены механизмам иммунитета у жителей разных горных высот в процессе адаптации человека и животных к высокогорью (Миррахимов М.М. и соавт., 1985; Китаев М.И., Тулебеков Б.Т., 2003; Собуров К.А., 2009; Китаев М.И., 2014; Собуров К.А., 2015).

И к настоящему времени остались не исследованными возрастные особенности иммунной реактивности, связанные с избытком или недостатком селена в организме, как проявление влияния внешней среды на организм, в зависимости от высоты местности.

В рамках данной проблемы не менее важным является оценка возрастных изменений иммунной системы у коренных жителей высокогорья и при перемещении к условиям низкогорья. Не сформированы референтные величины иммунной реактивности у этих контингентов с ориентацией на иммунокоррекцию при иммунной недостаточности.

Возраст иммунологической зрелости имеет не только теоретическое значение для понимания иммунного ответа организма на действие антигена, но и представляет практический интерес в разработке коррекции дизадаптационных состояний.

Связь темы диссертации с научными программами (проектами) и основными научно-исследовательскими работами. Работа выполнена в соответствии с планом научных исследований Института горной физиологии НАН КР. Проект: «Комплексная физиологическая и экосоциальная оценка рисков жизнедеятельности человека в условиях высокогорья» (государственной регистрации 0003958), «Поиск средств оптимизации адаптационных возможностей и повышения качества жизни населения гор в условиях социэкономической трансформации Кыргызстана» (государственной регистрации 0006170).

Цель и задачи исследования. Целью исследования является изучение особенностей возрастных изменений основных показателей иммунной реактивности у лиц, проживающих в горных регионах и местностях с техногенными загрязнениями.

Задачи исследования.

1. Исследовать возрастную динамику иммунной реактивности населения, проживающего в низкогорье в условиях экологически благополучной и неблагоприятной окружающей среды.

2. Определить возрастные особенности состояния иммунитета и неспецифических факторов защиты у жителей при техногенных воздействиях среды в условиях среднегорья.
3. Выяснить влияние возраста на показатели иммунной реактивности у жителей техногенной зоны высокогорья.
4. Изучить влияние недостатка или избытка селена на возрастные показатели иммунной реактивности у лиц, проживающих в различных горных местностях.
5. Провести анализ изменений иммунной реактивности в зависимости от возраста у населения гор при миграции в условия низкогорья.

Научная новизна работы:

1. Воздействие техногенных экологических факторов г. Кара-Балта характеризовалось возрастным угнетением выработки Т-лимфоцитов, хелперных Т-лимфоцитов, уменьшением поглотительной и переваривающей способности фагоцитов, специфических и неспецифических защитных факторов и увеличением циркулирующих иммунных комплексов, особенно у лиц старшего возраста.

2. Состояние иммунного гомеостаза у жителей, проживающих в условиях среднегорья (п.Каджи-Сай) вблизи урановых хвостохранилищ, показывает снижение с возрастом количества Т-лимфоцитов и их субпопуляций, уровня иммуноглобулинов, нарушение естественного иммунитета (фагоцитоз, лизоцим, комплемент).

3. Под влиянием техногенных горных факторов п.Мин-Куш у жителей, особенно у лиц старшего возраста, формируется некомпенсированный дефицит в крови Т- и В-лимфоцитов, дисбаланс основных классов иммуноглобулинов, недостаточная активность неспецифических факторов защиты, отмечаются высокие уровни концентрации ЦИК.

4. Установлено, что иммунная реактивность с повышением горных высот (с.Суусамыр и с.Ак-Кыя) и увеличением возраста характеризуется выраженным снижением Т-лимфоцитов, в меньшей степени хелперных Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, а также, ослаблением неспецифических факторов защиты. Частота

вторичного иммунодефицита у жителей среднегорья и особенно в условиях высокогорья детерминирована дефицитом селена в крови.

5. Показатели иммунной системы у коренных жителей высокогорья, даже через 10 лет пребывания в низкогорье, не достигают величин, характерных для низкогорных жителей, что является признаком своеобразия адаптации организма к новым условиям проживания.

Практическая значимость полученных результатов заключается в разработанные методических рекомендаций: «Нормативные и возрастные особенности иммунологической реактивности у жителей техногенных зон горной местности Кыргызстана» (Бишкек, 22.05.2014), которые могут быть использованы, как нормативные показатели оценки иммунного статуса при ряде заболеваний у жителей техногенных зон горной местности.

Результаты работы внедрены в практику: Кыргызского научно-исследовательского института курортологии и восстановительного лечения МЗ КР (утверждено директором Института Б.Б. Куловым), 01 октября 2014г.; Научно-производственного объединения «Профилактическая медицина» МЗ КР (утверждено директором Института О.Т. Касымовым), 2014г.; Научного центра фтизиатрии МЗ КР (утверждено директором Института А.С. Кадыровым), 23 сентября 2014 г.

Теоретические положения работы внедрены в учебный процесс на кафедре биоэкологии и физиологии человека и животных Кыргызского Национального Университета им. Ж.Баласагына (25 июня 2014 г) и на кафедре экологии Института экологии и природопользования КГУ им. И.Арабаева. Утверждено Министерством образования и науки КР, 28 июня 2014 г.

Утверждена заместителем Министра здравоохранения КР М.Т. Калиевым и согласовано председателем Ученого Медицинского совета МЗ КР, проф. Р.Р. Тухватшином, 20 мая 2014 г.

Методические рекомендации могут быть использованы, как нормативные показатели и оценке иммунного статуса при ряде заболеваний у жителей техногенных зон горной местности.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Иммунодефицитные состояния у лиц, проживающих в экологически неблагоприятных районах (г.Кара-Балта, п.Каджи-Сай, п.Мин-Куш) характеризуются наличием в крови минимального количества лимфоцитов с экспрессированными CD3+, CD4+, CD8+, CD20+ антигенами, нарушением способности нейтрофилов к фагоцитозу и диспропорцией синтеза основных классов иммуноглобулинов.

2. Недостаток селена в окружающей среде горных местностей (с.Суусамыр, 2200м над ур.м., с.Ак-Кыя, 2800м над ур.м.) усугубляет негативное влияние гипоксии и формирует зависимые от экологии и возраста вторичные иммунодефицитные состояния, отличающиеся от жителей низкогорья.

3. Показатели иммунной системы у коренных жителей высокогорья, даже через 10 лет проживания в низкогорье, не достигают величин, характерных для низкогорных жителей, что является признаком своеобразия адаптации организма к новым условиям.

Личный вклад соискателя. Автором диссертации проведен информационный поиск, выполнены иммунологические исследования, статистически обработан и проанализирован полученный цифровой материал, дана интерпретация полученных результатов, подготовлены публикации.

Апробация результатов диссертации. Материалы диссертации изложены и обсуждены на научно-практической конференции молодых ученых и аспирантов НАН КР «Старт в науку» (Бишкек, 2009); на Международной научно-практической конференции: «Современные достижения естественных наук в решении проблем повышения биопродуктивности горных экосистем» (Бишкек, 2010); на VII съезде Казахского Физиологического Общества «Современная физиология: от клеточно-молекулярной до интегративной – основа здоровья и долголетия» (Алматы, 2011), на IV съезде физиологов СНГ (Сочи–Дагомыс, Россия, 2014); международной научно-практической конференции «Проблемы и вызовы фундаментальной и клинической медицины

в XXI веке» (Бишкек, 2016), международной научно-практической конференции «Человек и горы» (Бишкек – Чолпон-Ата, 2019).

Диссертация апробирована на Ученом совете Института горной физиологии и медицины НАН КР (2017, 2020).

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях. По теме диссертации опубликованы 1 методическая рекомендация и 25 научных работ, из них 3 тезиса и 22 печатных работ опубликованы в перечне изданий, рекомендованных ВАК КР.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, методической главы, четыре глав собственных исследований, заключения и выводов. Диссертация изложена на 128 страницах, содержит 42 таблицы, иллюстрирована 9 графическими рисунками. Библиография включает 189 источников, из них 138 отечественных и стран ближнего зарубежья и 51 – иностранных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Возрастные особенности иммунного статуса и естественной резистентности здоровых жителей различных горных и техногенных регионов

Влияния горного климата на человека имеет свои отличительные способности. Большое воздействие на организм в условиях высокогорья оказывает низкое атмосферное давление и связанное с этим снижение парциального давления кислорода. Горный климат включает в себя также такие природные факторы, как низкая температура воздуха и его сухость, высокая ультрафиолетовая радиация, резкие суточные и сезонные перепады температуры, которые на одинаковых высотах разных комплексов заметно отличаются друг от друга. Поэтому в природных условиях речь может идти только об интегральном влиянии компонентов горного климата при ведущем значении низкого парциального давления кислорода. Нельзя не отметить меньшую бактериальную загрязненность горного воздуха (Китаев М.И., Собуров К.А., 2009).

М.М. Миррахимов, П.Н. Гольдберг (1978) сгруппировали компоненты горного климата по скорости воздействия их на организм. К быстрым факторам они отнесли гипоксию, прерывистые сильные ветры, перепады окружающей температуры. Все остальные факторы оказывают на организм медленное, постепенное воздействие.

Всякое взаимодействие является интеграцией, поэтому весь горный комплекс по многим природным параметрам определяет в какой-то степени специфику горного климата. С точки зрения вертикальной поясности М.М. Миррахимов и П.Н. Гольдберг (1978) делят горы на 4 яруса: низкогорье (200-500 до 1000-1400м над уровнем моря), среднегорье (от 1000-1400 до 1800-2500м), высокогорье (от 1800-2500 до 3500-4500м), сверхвысокогорье (от 3500-4500м и выше). Неблагоприятное влияние высокогорного климата усиливается от экватора к полюсу и от летнего сезона года к зиме. Все это свидетельствует о

том, что отдельные компоненты горного климата, составляющие в совокупности «горный комплекс», могут смещать высотные уровни и, следовательно, такое деление гор на высоты во многих отношениях условно (Миррахимов М.М., Гольдберг П.Н., 1978; 1985).

Большинство известных классификаций горных высот построено исходя из влияния на организм гипоксического фактора без учета конкретной горной обстановки. Между тем хорошо известно, что реакции адаптации в низко- и среднегорье зависят не только от высоты, но и от других климато-географических особенностей местности (Агаджанян Н.А., Миррахимов М.М., 1970). Однако в местах свыше 3000м над уровнем моря гипоксия становится ведущим фактором.

Существенный интерес представляют исследования состояния иммунитета и естественной резистентности в популяции горцев (нормативные уровни), так как в горных регионах проживает значительная часть населения и от этого зависят успех лечения и профилактика многих заболеваний человека, протекающих в сложных климато-географических условиях высокогорья.

Возрастающее антропогенное давление на природную среду гор привело к повсеместному экологическому неблагополучию (захоронения радиоактивных отходов, хвостохранилища ядовитых солей тяжелых металлов и мн.др.), что способствует росту заболеваемости населения, помимо всего прочего, связанному с профессиональной деятельностью на вредных производствах – горнодобывающая промышленность. Иммуный статус этих контингентов изучен крайне недостаточно (Акелеев А.В., Косенко М.М., 1991; Ярилин А.А., 2010).

В современных условиях состояние иммунного статуса является важнейшей, в значительной степени интегральной характеристикой среди различных критериев определения здоровья населения. Изучение функционального состояния иммунной системы при массовых обследованиях населения лежит в основе дифференцированного подхода к предупреждению и лечению многих заболеваний. Иммунологический скрининг населения

позволяет определить среднерегиональные параметры показателей иммунной системы у клинически здоровой популяции и распределение иммунопатологических нарушений в конкретном регионе с целью дальнейшего выявления характера иммунного дефекта и проведения специфической терапии (Петров Р.В. и соавт., 1984).

Возрастные изменения иммунной реактивности в обычных условиях изучались многими исследователями, причем, полученные результаты работ часто различались (Колесников О.Л. и соавт., 2007).

Обследование людей от 18-70 лет выявило прогрессирующее с возрастом уменьшение абсолютного количества лейкоцитов и лимфоцитов (Erkeller-Yuksel et al., 1992). В тоже время, у мужской популяции отмечены незначимые изменения в количестве лимфоцитов и лейкоцитов на различных декадах жизни (Кочеткова Н.Г., 2009).

Изучение практически здорового населения Челябинской области показало, что с возрастом происходит снижение концентрации в сыворотке крови иммуноглобулинов (IgG и IgM), уменьшается способность к фагоцитозу (Колесников О.Л. и соавт., 2007).

Содержание лизоцима в организме непостоянно, оно меняется в зависимости от возраста, времени года и питания (Луда А.П. и соавт., 1972). Количество плазмоцитов, индуцирующих IgA, с возрастом меняется: до двух лет мало, в старших возрастных группах больше, а число клеток, синтезирующих IgM, постоянно (Земсков А.М. и соавт., 1994). Помимо указанных трех классов иммуноглобулинов, местно также синтезируется IgD и IgG.

Согласно данным литературы (Ярилин А.А., 2003), изучавшие возрастные особенности ответа Т-лимфоцитов на стимуляцию, отмечают ослабление активации Т-клеток и связанных с ней процессов, что проявляется в ослаблении экспрессии молекул активации CD69 (Miller F., 1999; Schindowski K. et al., 2002) и подавления выработки IL2 (Gillis S. et al., 1981; Caruso C. et al., 1996; Linton P.J. et al., 1996; Rea I.M. et al., 1996; Schindowski K. et al., 2002), хелперной активности

в отношении, В- клеток (Fernandez-Gutierrez B. et al., 1999), образовании цитотоксических Т- лимфоцитов (Miller R.A., 2000; Boettler T. et al., 2005).

В другой работе показано, что динамика показателей иммунологического статуса в зависимости от возраста не изменяется: от 70-90 лет мало отличается от соответствующих показателей от 30-60 лет (Земсков А.М. и соавт., 1994). Однако среди нормального количества Т-лимфоцитов мало Т- реагирующих клеток, количество Т-супрессоров снижено, активность антител резко падает, концентрация аутоантител увеличивается. Наиболее значительно снижена функциональная активность Т-лимфоцитов у людей в возрасте 90 лет и старше (Береги Э. и соавт., 1987; Zat M.M., 1985).

Многие изменения иммунной системы в процессе старения связаны с инволюцией тимуса. С возрастом увеличивается доля незрелых клеток в тимусе и растет процент таких клеток в периферической крови. Установлено наличие внутренних дефектов фенотипически зрелых Т-клеток (Шваб Р., 1987; Morozov V. G., 1997; Hadden J. V., 1998).

Одной из основных причин ослабления пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов является снижение секреции IL-2 (Rea I.M. et al., 1996; Musliwska I. et al, 2000).

Данные о снижении иммунной системы старых людей может быть результатом: а) внутренней недостаточности, инттивно связанной с клетками, которые прямо вовлекаются в иммунный ответ; б) внешней недостаточности, которая зависит от внутренней среды (т.е. гуморальные факторы роста, дифференцировки и структуры лимфатических узлов); или взаимодействия и недостаточности Т- и В- клеток, факторов внешней среды (Makinodan T. et al., 1978).

Так у человека в экстремальных климатогеографических условиях Севера продолжительная фоновая активизация иммунной защиты сокращает резервные возможности регуляции возрастного развития иммунной системы и способствует формированию вторичных экологических иммунодефицитов (Щёголева Л.С., 2007, 2010;).

Согласно данным литературы V.N. Anisimov (2001), L.J. Akinbami, K.C. Schoendorf (2002), A. Seines et al. (2002), С.В. Лапина и др. (2010) увеличение продолжительности жизни населения сопровождается ростом иммунопатологии, включая аллергические и аутоиммунные заболевания.

Старение системы иммунитета способствует развитию атеросклероза, с другой стороны, атеросклероз способствует старению иммунной системы (Кирванидзе Н.И., 1986).

Многочисленные иммунологические исследования последних лет дают основание для заключения, что развивающийся с возрастом дисбаланс иммунной системы связан практически со всеми наиболее опасными болезнями старческого периода жизни (Одинаев Ш.Ф., Одинаев Ф.И., 2002; Новиков Д.К. и соавт., 2005).

С возрастной инволюцией тимуса снижается пролиферативная активность Т-клеток, указывающая на наличие иммунодефицита. Степень и характер иммунологических нарушений в старческом возрасте варьирует, но ведущим остается дефицит Т-клеток (Гелашвили К.Д. и соавт., 1982; Provincial M. et al., 1990).

По мере снижения общего числа лейкоцитов и лимфоцитов с возрастом падает и содержание Т-иммунокомпетентных клеток, тогда как уровень комплементарных розеткообразующих клеток (В-лимфоцитов), практически не менялся (Редкин Ю.В. и соавт., 1991).

С возрастом увеличивается частота аутоиммунных реакций гуморально-клеточного типа к различным органным антигенам. В присутствии аутоантител уменьшается абсолютное количество Т- и В-лимфоцитов и функциональная активность субпопуляций лимфоидных клеток, причем аутологичная сыворотка угнетает пролиферативную активность Т-лимфоцитов (Береги Э. и соавт., 1981).

Таким образом связанные с возрастом изменения иммунной системы затрагивают в наибольшей степени Т-клеточное звено, зависящее от тимической инволюции. Возрастная инволюция тимуса рассматривается как клеточное событие в утрате «функции иммунологического надзора» (Бернет Ф., 1974) и

связанным с ней старением. Старение сопровождается замедлением пролиферации и дифференцировки Т- и В- лимфоцитов, а также нарушением клеточного распознавания, как следствие оглавления экспрессии специфических антигенов гистосовместимости и работы генов иммунного ответа (Бутенко Г.М., 1976, 1986).

Поскольку понятие о реактивности тесно связано с понятием резистентности, изучение закономерностей, ее обуславливающих, на разных этапах онтогенеза имеет большое значение для клинической медицины в целом, для геронтологии и гериатрии в частности (Марчук Г. И., 1985; Романюха А. А. и соавт., 2001).

Клеточные и гуморальные факторы неспецифической антиинфекционной невосприимчивости проявляются в раннем онтогенезе. Для эмбрионального периода типичным этапом иммуногенеза является толерантность собственной иммунной системы и пассивный антительный иммунитет за счет материнских IgG концентраций, которые прогрессивно нарастают в процессе беременности (Земсков А.М., Бала М.А., 1996).

Самый низкий уровень Т-лимфоцитов отмечен у новорожденных: в первые годы жизни наблюдается самые высокие показатели, которые в 7-14 летнем возрасте снижаются, достигая нормальных величин для взрослых (Залялиева М.В., 1984).

Данные К.А. Лебедева и соавт. (1986), свидетельствуют о том, что с возрастом состояние иммунной системы претерпевает существенные изменения: наиболее выражены в младшем детском возрасте, а также в изменении общей связанности системы, которая с ростом организма значительно усиливалась, достигая максимального значения в период 18-30 лет. В целом определенный уровень и особенности связанности иммунной системы обусловлены физиологическими возрастными особенностями организма и, по-видимому, являются необходимыми для поддержания гомеостаза и обеспечения нормального функционирования иммунной системы.

С возрастом у детей отмечается некоторое повышение уровня C_3R - и FcR -несущих нейтрофилов, усиление хелперного и снижение супрессорного потенциала, а относительное содержание циркулирующих В-клеток у детей раннего и школьного возраста соответствует норме взрослых лиц (Кирзон С.С. и соавт., 1989).

В большинстве случаев снижение функциональной активности Т-хелперов приводит к нарушению выработки рецепции интерлейкина-2 и других медиаторов иммунного ответа (Hara H. et al., 1988).

Возрастные особенности онтогенеза иммунной системы новорожденных определяются как физиологическое иммунодефицитное состояние. В созревании пассивного иммунитета в этот период большую роль играет IgG, проникший через плаценту из организма матери (Соколов Е.И. и соавт., 1998). Концентрация IgG у новорожденных в норме значительно превышает показатели у взрослого человека, но при недостатке IgA- и IgM – антител.

Лимфоидные клетки, обладающие функцией Т-лимфоцитов, выявляются у человеческих эмбрионов уже на 10-11-й неделе. На 3-м месяце внутриутробной жизни, отчетливо выраженной становится реакция бластной трансформации клеток тимуса *in vitro* под действием ФГА. Причем появление этой реакции совпадает по времени с начинающимся разделением тимуса на кору и является отражением определенного этапа формирования Т-зависимой системы (Jones W.P., 1969).

Новорожденные и дети раннего возраста имеют показатели системы иммунитета (СИ) иные, чем взрослые; у них циркулирует материнский IgG, полученный через плаценту, уровень, которого снижается в 3-6 месяцев, что не является ИД (Новиков Д.К., 2005).

Количество В-клеток у новорожденных обычно повышено в относительных и абсолютных значениях, как правило, на этих клетках обнаруживаются IgM и IgE рецепторы (Земсков А.М. и соавт., 2005; Суеркулов Э.С., 2020).

С возрастом наблюдается прогрессивное угнетение всех звеньев иммунной системы. Максимальный иммунный ответ регистрируется в периоде полового созревания, то у старых людей он составляет очень низкие значения (Макинодан Т., 1972). Указанные процессы связаны с уменьшением количества стволовых клеток и некоторой дефектностью их функционирования, а также одновременно снижается содержание Т-лимфоцитов. Все эти нарушения происходят на фоне общей лимфопении.

Существует мнение, что у взрослых людей содержание комплемента также подвержено возрастным изменениям, которые во многом зависят от общего состояния организма (Brenner L., Ecker E., 1964).

Иммуностарение представляет собой сложный комплексный процесс, который действует, прежде всего, на Т-клеточное звено иммунитета с уменьшением пролиферативной способности Т-лимфоцитов, относительным увеличением субпопуляций CD8+, CD28+ и уменьшение продукции ИЛ-2 (Effros P., Paweles G., 1997).

У человека с возрастом нарушаются молекулярные сигналы на разных этапах активации Т-лимфоцитов и фосфорилирование на остатке тирозина различными киназами (Chakravarti B., et al., 1999; Whisler R. et al., 1999).

Иммуностарение сопровождается определенными нарушениями в субпопуляциях В-клеточного звена, которое обеспечивает продукцию гуморальных антител и развития приобретенного или адаптивного иммунитета в кооперации с Т-хелперами или аутологичными NK-клетками (Hirokawa K. et al., 2002).

Существуют данные Т. Макинодана (1971), о выраженной зависимости заболеваемости и смертности людей старшего возраста от наличия или отсутствия противотканевых аутоантител, частоты кожной гиперчувствительности к бактериальным агентам, повсеместно распространенным в окружающей среде. Было показано, что заболеваемость и смертность стариков, у которых кожная реактивность была снижена или же в крови которых обнаруживались аутоантитела, была в несколько раз выше, чем

среди лиц той же возрастной группы с нормальными иммунными показателями (Maskay I.R et al., 1977). В литературе есть и другие сообщения о связи между возрастными изменениями показателей иммунитета и заболеваемостью (Buckley C.E. et al., 1972).

Согласно работе Н. Hara et al., (1988), у людей с выраженным атеросклерозом наблюдается существенное снижение функциональной активности Т-хелперов, о чем свидетельствуют и данные о нарушении выработки ими рецепции интерлейкина-2 и других медиаторов иммунного ответа.

Дисфункции иммунных механизмов, развивающиеся с возрастом, играют существенную роль в увеличении числа онкологических заболеваний (Анисимов В.Н. 2003; Mascie-Taylor N., Karim E., 2003).

Известно, что с возрастом иммунологические потенции снижаются, и вместе с тем повышаются частота аутоиммунных реакций, лежащие в основе многих хронических заболеваний (Макинодан Т., Юниса Э., 1980).

В последние годы пристальное внимание ученых привлекает вопрос о возрастных изменениях в иммунной системе у лиц пожилого и старческого возраста. Для пожилого и старческого возраста характерно снижение противомикробного иммунитета, противовирусной и противоопухолевой защиты (Mysliwska J., 2000; Solana R., 2000), Т-клеточного звена иммунитета (Кишов М.Г. и соавт., 1996; Pawelec G. et al., 1999; Haynes L. et al., 1999; Ярилин А.А., 2010), гуморального иммунного ответа как на аутологичные, так и на экзогенные антигены (Макинодан Т., 1980), изменение рецепторного аппарата иммунокомпетентных клеток и соотношения клеточных субпопуляций (Effros R.V. et al., 1994; Herdon E.J., 1997; Chen J.J., 1994; Schindowski K., 2002).

У людей этих возрастов ослабевают наиболее функционально активные механизмы клеточных факторов защиты (фагоцитарные реакции); из гуморальных факторов наиболее активным является лизоцим, снижение которого в старости может оцениваться как существенный дефект в системе неспецифической защиты организма (Андрианова Л.Ф., 1970).

Снижающаяся масса тимуса отражает уменьшение числа тимоцитов при старении. Гормоны являются наиболее важным фактором вне иммунной системы, которые оказывают влияние на массу тимуса. Нарушения развития тимоцитов при старении приводят к снижению образования Т-лимфоцитов тимусом, но количество периферических Т-лимфоцитов не уменьшается (Полякова В. О. и соавт., 2001; Кишкун А.А., 2008).

Для престарелых людей характерно снижение функции Т-лимфоцитов, которое по своей степени превосходит уменьшение количественного содержания этих клеток и, особенно, ответа требующего взаимодействия Т-клеток (Globerson A. R. et al., 1990). Соотношение Т- лимфоцитов CD4/CD8 с возрастом увеличивается.

К примеру, изменения гуморального звена иммунитета у ветеранов в пожилом и старческом возрасте в сравнении с показателями в группе зрелого возраста, характеризовались достоверным ростом уровней секреторного IgA и IgM; зафиксирован максимально высокий уровень IgG4, количественные характеристики IgE с возрастом не менялись (Альтман Э.Д., 2011). В определенном отношении высокий уровень иммуноглобулинов – это показатель хорошего реагирования гуморальной, специфической защиты на антигенные факторы воспаления, интоксикации (Чиркин В.В. и соавт., 2003).

Другие данные (Юрина Т.М. и соавт., 2012), демонстрируют динамику снижения продукции интерферонов, функций поглотительной и переваривающей способности фагоцитов пожилых возрастных групп по сравнению с данными старческого возраста.

В аналогичной работе установлена возрастная динамика для трех показателей функционального состояния естественных киллеров. Суммарная цитотоксическая активность, способность узнавать и лизировать клетки-мишени находятся на максимальном уровне у молодых людей. В среднем и пожилом возрастах наблюдаются тенденции к снижению этих показателей. У людей старческого возраста они существенно и достоверно снижены (Далакишвили С.М., Бакурадзе Н.Н., 1987; Whiteside T.L., Herberman R.B., 1994).

Ранее было показано, что заболеваемость и смертность стариков, у которых кожная реактивность была снижена или же в крови которых обнаруживались аутоантитела, была в несколько раз выше, чем среди лиц той же возрастной группы, но с нормальными иммунными показателями (Maskay I.R. et al., 1980).

Это связано, прежде всего, с тем, что для лиц пожилого и старческого возраста характерны такие патологические процессы, как опухолевый рост, вирусные инфекции, аутоиммунные и аллергические заболевания (Никулин Б.А., 2007).

Анализ такого рода работ свидетельствуют о существенной роли возрастного фактора в формировании дефицита ЕК за счет снижения интенсивности дифференцировки и падения вариабельности цитотоксической активности, что может играть заметную роль в патогенезе болезней, с большей частотой, встречающихся у лиц пожилого и старческого возрастов.

Помимо возрастного фактора, загрязнение окружающей среды также дополнительно ослабляет механизмы неспецифической защиты: угнетается фагоцитоз, снижается уровень лизоцима и комплемента (Собуров К.А., Шаршембаева Н.Б., 1998), что обуславливает 20-30% всей заболеваемости, способствует росту аллергических, бронхолегочных заболеваний в городах (Сидоренко Г.И., Кутепов Е.Н., 1994).

Процесс постадаптации, как и процесс адаптации к горным условиям, требует перестройки функционирования многих систем организма. По мнению М.М. Миррахимова и П.Н. Гольдберга (1978), еще неизвестно, какой из этих двух процессов сложнее для организма. К настоящему времени установлены некоторые закономерности приспособления организма горных жителей к условиям равнины. В частности, показано, что изменение реактивности организма людей, спускающихся с гор зависит от сроков и способов спуска, от перепада высоты, а также от интенсивности антигенного раздражения.

Каждый индивид адаптирован к привычным условиям жизни и при перемене места жительства длительное время приспособливается к окружающей

среде. При этом в ряде случаев, происходит извращение физиологических иммунных процессов, что создает неблагоприятный фон и способствует развитию различных патологий в организме (Franceschi C., 1995; Soburov K.A., 2004).

Г.В. Бармотин, А.В. Караулов (2000) выявили, что клинические признаки иммунной недостаточности встречаются в 1,5-2 раза чаще у лиц, сменивших климатические зоны, чем у населения, мигрирующего в пределах одного климатического региона. При этом достоверно снижались содержание Т-лимфоцитов и уровень фагоцитарной активности нейтрофилов крови.

В рамках данной проблемы большое значение имеет изучение динамики показателей иммунной реактивности у жителей высокогорья при перемещении в условия равнины. Это тем более важно, т.к. эта сторона вопроса недостаточно изучена, а возрастные параметры не освещены в литературе.

Однако исследования, посвящённые вопросам реадaptации, практически не проводились. В рамках данной проблемы не исследована и возрастная перестройка иммунологической реактивности при перемещении населения в условия низкогорья (реадaptации), где отмечается повышенное антигенное раздражение.

Раскрытие общих закономерностей и особенностей функционирования иммунной системы, а также динамика постадаптационных процессов у постоянных жителей высокогорья при миграции в низкогорье, по всей вероятности, поможет выяснить механизмы формирования сдвигов ряда иммунного статуса в новых условиях.

К сожалению, пока еще методы коррекции возрастных изменений системы иммунитета почти не разработаны.

Но в одной из ранее опубликованных работ А.Д. Адамбековым (2000) показано, что применение роферона А и ронколейкина в комплексном лечении старых животных, зараженных туберкулезом, приводит к положительным сдвигам в иммунном статусе, способствуя нормализации содержания Т- и В-клеток. Эти данные можно расценивать как патогенетическое обоснование

коррекции возрастных нарушений иммунитета при туберкулезе в старческом возрасте.

Множественные пересадки тимуса животным в период полового созревания замедляют возрастное снижение Т-зависимых функций иммунитета, тогда как такие пересадки в старшем возрасте в восстановлении иммунных функций не эффективны. Замедление угасания иммунных функций тормозит развитие болезней у старых мышей, увеличивает среднюю ожидаемую продолжительность жизни. Максимальная продолжительность жизни при этом не меняется. Пересадка тимуса новорожденным мышам аутоиммунных линий способствует развитию у них аутоиммунитета. Применение тимозина а-1 предупреждает развитие этих явлений, приводит к увеличению средней ожидаемой продолжительности жизни (Хирокава К., 1987).

В настоящее время в смежных областях исследований по физиологии, иммунологии и экологии возникло новое направление – экологическая иммунология, которая изучает особенности функционирования иммунной системы в условиях изменяющейся окружающей среды. От того, насколько успешно организм человека приспосабливается к непрерывно меняющимся условиям среды, зависит его здоровье, а иногда и сама жизнь. Изучение изменений иммунной реактивности при воздействии на организм новых экологических условий приобретает в настоящее время всё большее значение, так как в силу социальных условий большие массы людей мигрируют из одного региона в другой.

Иммунная система, являясь наиболее чувствительным индикатором неблагоприятных экзогенных воздействий, на наш взгляд, может служить критерием оценки различных этапов адаптогенеза контингентов мигрирующих с горных высот на равнину.

Наряду с большим числом литературных данных, довольно детально характеризуют состояние иммунологической реактивности у проживающих лиц в различных климато-географических зонах в условиях равнины, а изучение иммунологической реактивности в возрастном аспекте у людей в условиях

горных техногенных местностей в частности в Республике Кыргызстан почти не изучено.

Старение организма характеризуется уменьшением его адаптационных возможностей к изменениям условий окружающей и внутренней среды. Особенно это уменьшение проявляется в тех случаях, когда изменения достигают стрессорных величин. Однако в проблеме адаптации к стрессу старости остается много невыясненного, поэтому остаются проблемы с разработкой методов профилактики в лечение.

Исследования по оценке количественных и функциональных параметров иммунного статуса у жителей техногенных зон горной местности организма с синдромом приобретенного иммунодефицита убедительно показывает разнообразие выявленных дефектов в иммунной системе (Soburov K.A, 2004). Центральным дефектом при иммунодефиците в горных техногенных местностях признается прогрессирующее снижение абсолютного количества хелперно-индукторных Т-лимфоцитов (CD4+ клеток) с одновременным увеличением числа CD8+ клеток (супрессорно-цитотоксические Т-лимфоциты), что сопровождается резко выраженной инверсией соотношения CD4+ / CD8+.

Значительную роль в процессе старения играют иммунологические механизмы и свободнорадикальное окисление. Снижение резервных, адаптационных возможностей организма пожилых людей к экстремальным факторам, обусловлено постепенно нарастающими сдвигами в структуре и функции клеток, органов и систем, создают условия для возникновения множества различных болезней (Шутикова А.Л., 2009).

В ряде случаев гиперактивность В-клеток проявляется обнаружением в периферической крови спонтанно активированных форм В-лимфоцитов, гипериммуноглобулинемией и выработкой аутоантител к клеткам собственных органов и тканей (Китаев М.И., 2002).

Техногенное воздействие является мощнейшим неблагоприятным фактором, которым влияет на быстро пролиферирующие клетки организма и, в

первую очередь, на клетки кроветворной и иммунной системы (Кужелева Н. А., 2005; Шойхет Я.Н. и соавт., 2007).

В частности, сывороточные иммуноглобулины могут колебаться с возрастом и под влиянием окружающей среды и поэтому, рекомендуется знать местные возрастные нормы (Хаитов Р.М. и соавт., 1995).

Широко известно, что лица преклонного возраста ранимы к любым экзогенным расстройствам и что ответная реакция на них не столь полноценна, в сравнении с реакцией расцветающего организма и среднего возраста (Ярилин А.А., 2003). При старении организма ИД является результатом иммуномодуляций, возникающих от воздействия неблагоприятных факторов и от болезней, особенно вирусных (Новиков Д.К., 2005). Среди различных причин развития синдрома вторичной иммунологической недостаточности к физиологическим причинам относится лишь старческий возраст.

Для престарелых характерно снижение функции Т-клеток, которое по своей степени превосходит уменьшение количественного содержания этих клеток, снижение иммунного ответа В-клеток и, особенно, ответа, требующего взаимодействия Т-клеток (Змушко Е.И. и соавт., 2001). Происходят и специфические изменения лимфоцитов в виде снижения пролиферативного ответа на митогены, снижение супрессии В-лимфоцитов, снижение цитотоксической активности Т- лимфоцитов.

В пожилом и старческом возрасте у практически здоровых лиц отмечено значительное снижение относительного и абсолютного числа Т- лимфоцитов, уровня иммуноглобулинов классов G и M и без существенных изменений количественного состава В- и нулевых клеток, отражающих состояние иммунного статуса (Малафеев Э.В., Шевьева Е.Н., 1972).

Величина и темп возрастных изменений неодинаковы для различных субпопуляций Т- клеток: Т- хелперы сохраняют относительное постоянство, а различные виды Т- супрессоров изменяются по-разному – их количество увеличивается или уменьшается. Для пролиферации тимоцитов большое

значение имеют возрастные изменения микроокружения тимуса (Берова М.О., 2004).

Согласно данным Н.Г. Кочетковой (2009), в динамике показателей иммунной системы у мужчин без клинических признаков иммунопатологии от 30 до 80 лет выявлены: закономерное снижение с возрастом процентного содержания лимфоцитов «наивного фенотипа» (CD45 RA), нарастание индекса реализации апоптоза этих клеток, сопровождающееся постепенным снижением относительного и абсолютного содержания лимфоцитов, экспрессирующий маркер готовности к Fas-зависимому апоптозу, увеличение уровней иммуноглобулинов вторичного иммунного ответа.

По данным В.Я. Розенберга, А.Н. Бутыльского, V. N. Anisimov (2003, 2005, 2007) у жителей Забайкалья имеются различия ряда показателей иммунитета с данными, полученными исследователями в европейской части России, - большой уровень субпопуляций CD3+, CD4+, низкие уровни В- клеток, CD3+, CD25+, CD95+. Количество НК клеток и основных классов иммуноглобулинов возрастает до уровня контрольных цифр только к 7 годам.

Возрастные особенности иммунной системы мигрантов, проживающих в условиях Камчатского края более 5 лет, имеют тенденцию к уменьшению процентного и абсолютного количества CD3+ (7,5%) и CD4+ (9,5%), CD19+ на 17% по сравнению с местными жителями (Перервенко О.В. и соавт., 2011).

Если даже в обычных условиях иммунная система теряет с возрастом свою эффективность и с этим ассоциируется увеличение частоты различных заболеваний (Сепиашвили Р.И., 1987; Фрейдлин И. С, 1998), то логично предположить еще более существенные возрастные нарушения иммунного статуса у жителей экологически неблагоприятных регионов.

Следовательно, для своевременного выявления иммунологических нарушений на дозонологическом уровне, а также при проявлении клинических проявлений сформировавшейся иммунологической недостаточности необходимо знание нормативов показателей иммунитета в различных

возрастных группах, причем с учетом климато-географических и региональных особенностей соответствующей местности.

Однако для возрастной характеристики иммунного статуса жителей горных районов Кыргызстана с антропогенным загрязнением среды необходимо учитывать ряд особенностей:

1. Как известно, высокогорье характеризуется экстремальными условиями жизни: резко континентальный климат, сниженное парциальное давление кислорода, повышенная инсоляция воздуха, при этом геофизические факторы вызывают высокую степень напряжения функциональных возможностей и адаптивных резервов организма и, до известных пределов, считаются факторами антириска при многих заболеваниях (Бейкер П., 1981; Fronек К., Alexander H., 1986).
2. В среднегорье и высокогорье меняется гормональная регуляция функций организма (Закиров Дж. З., 1996; Собуров К.А. и соавт., 2006). И это, надо полагать, также отражается на возрастной динамике иммунного статуса.
3. Для постоянных жителей высокогорья (3200-3600 м над уровнем моря) оказалось характерным снижение содержания в крови Т-лимфоцитов с экспрессированными на их мембранах антигенами CD5+, CD3+ (зрелые Т-лимфоциты), CD4+ (Т- лимфоциты хелперы/индукторы) и В-лимфоцитов, несущих CD22+ антиген, что свидетельствует о более низком уровне функционирования Т- и В- звеньев иммунитета, по сравнению с жителями низкогорной местности (Китаев М.И., Собуров К.А., 1997, 2009, 2014, 2015).

Приоритетным направлением современного научного поиска является изучение состояний, связанных с избытком, недостатком или дисбалансом микроэлементов в организме человека и животных.

Наиболее ярко зависимость организма от биогеохимических факторов проявляется в виде эндемических заболеваний, вызванных резким недостатком, избытком или несбалансированностью микроэлементов в биогеохимической пищевой цепи (Кохан С.Т., 2009). Одним из наиболее малоизученных, парадоксальных и интересных элементов является селен (Se), который проявляет

как токсические, так и эссенциальные свойства, оказывая своеобразное действия на иммунитет.

Селен является неотъемлемым компонентом жизненно важных биологически активных соединений организма человека. В составе антиоксидантного фермента глутатионпероксидазы селен защищает клетки от избытка перекиси и свободных радикалов. Селенопротеиновый комплекс катализирует синтез гормонов щитовидной железы. Селен защищает организм от радиации и тяжелых металлов, таких как ртуть, мышьяк и кадмий.

С дефицитом этого микроэлемента связано около 75 различных патологий и симптомов заболеваний связаны с дефицитом этого микроэлемента, например, ускоренное развитие атеросклероза, сердечной аритмии, повышение восприимчивости к воспалительным заболеваниям, атеросклероз, нарушение репродуктивной функции, снижение функции печени, нарушение сурфактантной системы в легких, заболевания кожи, волос и ногтей. У людей с гипоселенозом отмечается низкая продолжительность жизни из-за преждевременного старения (Скальный А.В., 2004). Селен необходим для нормального функционирования иммунной системы – как клеточного, так и гуморального звена: он стимулирует функцию естественных киллеров (Krivosheeva E.M., 2012); повышает продукцию интерлейкина - 1 и интерлейкина - 2; подавляет гиперчувствительность немедленного типа и гиперчувствительность замедленного типа; модулирует фагоцитарную функцию полиморфно-ядерных лейкоцитов; потенцирует функцию естественных киллеров и антителогенез (Enkhsuren E.A. et al., 2012; Krivosheeva E.M., 2012). Селен обладает мощной иммуномодулирующей активностью.

Исследования последних лет показывают ведущее значение в патогенезе некоторых заболеваний нарушений структуры и функций клеточных мембран, снижения активности иммунитета, повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидов (Титов В.Н., 1998; Ланкин В.З. и соавт., 2001).

В условиях высокогорья нарастания уровня перекисного окисления липидов мембран клеток и дефицита антиоксидантной защиты снижаются такие свойства Т-лимфоцитов (Собуров К.А. и соавт., 2014), как способность к оптимальной дифференцировке, перегруппировке генов Т-клеточного рецептора, формирования полноценного набора костимулирующих молекул и др. (Campbell P.A., 1990; Romagnani S., 2006).

Проблема дефицита селена в организме человека с каждым годом обретает все большую актуальность, поскольку в разных социальных и возрастных группах (у 50% взрослых и 80% детей), недостаток этого элемента приводит к снижению иммунной реактивности, а значит, к росту заболеваемости населения (Решетник Л.А., Парфенова Е.О., 2001).

В этой связи приоритетным направлением исследований является изучение состояний, связанных с избытком или недостатком селена в организме человека у жителей низко-, средне- и высокогорья. Известно, что недостаток этого элемента приводит к снижению иммунной реактивности, а значит, к росту заболеваемости населения. К началу наших исследований работы такого рода были крайне фрагментарны, так как большинство исследователей изучали избыток и недостаток селена на показатели иммунного статуса и окислительного гомеостаза у жителей в условиях низкогорья (Кудрин А.Р. и соавт., 2000; Тутельян В.А. и соавт., 2002).

Более низкая активность иммунной реактивности, очевидно, обусловлена, высоким содержанием глюкокортикоидного гормона – кортизола (71%), низкой концентрацией гормонов щитовидной железы и более выраженным «медиаторным» типом реагирования симпато-адреналовой системы по сравнению с жителями предгорья (Закиров Дж.З., 1996). Увеличение функции коры надпочечников (кортизола) у жителей гор, возможно, оказывает депрессивное действие на уровень иммунной реактивности.

Таким образом, в подавляющем большинстве случаев развитие синдрома вторичной иммунологической недостаточности к физиологическим причинам относится лишь старческий возраст. Для пожилых людей характерны: снижение

функции Т-клеток их цитотоксической активности, которое по своей степени превосходит уменьшение количественного содержания этих клеток, а также снижение иммунного ответа В-клеток и, особенно, ответа, требующего взаимодействия Т-клеток (Змушко Е.И. и соавт., 2001). Отмечаются специфические изменения лимфоцитов в виде снижения пролиферативного ответа на митогены, снижение супрессии В-лимфоцитов.

С возрастом замедляется пролиферация и дифференцировка Т- и В-лимфоцитов, а также нарушение клеточного распознавания сопровождается ослаблением экспрессии специфических антигенов гистосовместимости, и работы генов иммунного ответа (Бутенко Г.М., 1993).

Исследованиями К.А. Лебедева и соавт. (1986), С.М. Далакишвили, Н.Н. Бакурадзе (1987), А.А. Васильева (2009), показано, что изменения естественной резистентности начинаются задолго до каких-либо проявлений старения организма. Более того, в литературе высказываются предположения, что старение иммунной системы может ограничить продолжительность жизни.

Иммунная система мобильна и любые изменения в среде обитания могут вызывать сдвиги в иммунограмме и изменять баланс компонентов иммунной системы. Данных о состоянии иммунного статуса пришлого населения в зависимости от возраста и длительности проживания в условиях гор с учётом оценки уровня адаптации недостаточно. В то же время, значимость научной разработки этих вопросов для сохранения здоровья населения в регионе нам представляется актуальной. От того, насколько успешно организм человека приспосабливается к непрерывно меняющимся условиям среды, зависит его здоровье, а иногда и сама жизнь. Изучение изменений иммунной реактивности при воздействии на организм новых экологических условий приобретает в настоящее время всё большее значение, так как в силу социальных условий большие массы людей мигрируют из одного региона в другой.

Процесс постадаптации представляет собой сложный комплекс системных реакций, основным результатом которых является новый оптимум функционирования организма в изменяющихся условиях среды.

При миграции из условий высокогорья в низкогорье на иммунную систему людей неблагоприятно влияют синдром постадаптации, высокие развитие промышленного сектора, бытовая неустроенность, скучность населения, неблагополученные стрессовые ситуации, а также повышенная антигенная нагрузка.

Известно, что в подобных ситуациях организм отвечает пролонгированной и фазной реакцией, которая может длиться на протяжении длительных отрезков времени – недель, месяцев и лет (Васильев Н.В. и соавт., 1995; Китаев М.И., 2014). Конечно, в комплексе экологических условий низкогорья есть специфические моменты, свойственные, именно данной природной зоне, но все-таки есть все основания ожидать, что реакция и сдвиги иммунитета в общей форме должны напоминать изменения, наблюдаемые, например, в ходе адаптации организма человека к равнинным условиям (Михайленко А.А. и соавт., 1986). Наряду с фазовыми изменениями иммунитета, при которых периоды угнетения сменяются компенсацией (временами даже с превышением исходного уровня), отмечается обычно повторное снижение иммунной реактивности (Васильев Н.В. и соавт., 1992; Коляда Т.И. и соавт., 1995; Голубева Н.В., 2007).

Раскрытие общих закономерностей и особенностей функционирования иммунной системы, а также динамика постадаптационных процессов у постоянных жителей высокогорья при миграции в низкогорье, по всей вероятности, поможет выяснить механизмы формирования сдвигов ряда иммунного статуса в новых условиях.

Поэтому несомненный интерес для понимания механизмов иммунных сдвигов при воздействии природной горной среды представляют исследования возрастной динамики иммунологических показателей.

Вместе с тем, до настоящего времени остаются не исследованными возрастные аспекты изменений иммунной реактивности у жителей гор, особенно проживающих в различных зонах горной местности.

Решение этой задачи позволит определить и характер иммунопрофилактических мероприятий и особенности коррекции дизадаптационных сдвигов в каждой возрастной группе обследуемых.

В рамках данной проблемы большое значение имеет изучение динамики показателей иммунной реактивности у жителей высокогорья при перемещении в условия равнины. Это тем более важно, т.к. эта сторона вопроса недостаточно изучена и освещена в литературе.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Климато-географические и экологические условия в зонах исследования

Кыргызская Республика расположена почти в восточной части Памира-Алая и Тянь-Шаня. Территория республики составляет 199,6 тыс. км² и почти половина ее лежит на высоте более 3000 м над уровнем моря, где человек испытывает воздействия абиотических факторов окружающей среды, оказывающие физиологический эффект. Средняя высота территории Кыргызской Республики составляет 2630 м высоты над уровнем моря, около 93% территории находится на высоте свыше 1000м* и зависит от широты, степени расчлененности рельефа, а также физико-географической особенности.

Чуйская долина расположена на северной части Тянь-Шанской горной системы и лежит в умеренном климатическом поясе (табл.2.1). Климат континентальный, сухой, сезоны года выражены резко, находятся на высоте 700-1200м*. Средняя годовая температура воздуха части долины +8,5°C, в предгорьях +6,2°C (с. Таш-Добо). Средняя годовая скорость ветра в пределах 1,5м/сек., средняя сумма осадков на склонах гор – 270 до 550мм. (Энциклопедия Чуйской области, 1994).

Изучаемые нами районы с техногенными загрязнениями среды расположены в г. Кара-Балте (низкогорье), п. Каджи-Сай (среднегорье), п. Мин-Куш (высокогорье) имеющие радиоактивные загрязнения.

По данным Ю.Г. Алешина и соавт. (2000), в Кыргызстане находится 49 урановых хвостохранилищ, где захоронены 70 млн. м³ отходов уранового производства. Мощность экспозиционной дозы γ – излучения каждого уранового хвостохранилища составляет от 30 до 100 тыс. мкР/ч (. Карпачев Б.М. и соавт., 2000; Быковченко Ю.Г. и соавт., 2005).

Ранее в Кара-Балтинском горнорудном комбинате функционировал комплекс горнодобывающих и перерабатывающих предприятий атомной

отрасли страны на базе Каджи-Сайского и Кавакского по выпуску уранового концентрата.

Таблица 2.1. – Характеристика ведущих природных компонентов горного климата включенные в исследование

Местности	Компоненты		
	Высота над уровнем моря, м.	Средняя годовая температура воздуха, °С.	Средняя сумма осадков за год, мм.
Чуйская долина: г. Кара-Балта	700-790	+9,8	300
с. Таш-Добо	930-1199	+5,7	450
Суусамырская долина: с.Суусамыр	2200-2600	+3,5	360
Таласская долина: с. Кок-Добо	750-1150	+8,7	220
г. Талас	1150-1280	+6,6	290
с. Талды-Булак	2020-2200	+3,0	440
Ыссык-Кульская котловина: пгт. Каджи-Сай	1740-1980	+4,4	225
Жумгалский район: пгт. Мин-Куш	2200-2260	+3,8	214
Кочкорский район: с. Ак-Кыя	2800-2900	-0,5	385

С увеличением высоты над уровнем моря среднегодовая температура снижается на 0,5°С на 100м. К среднегорной зоне относится Ыссык-Кульская долина (высота 1600-1850м*) с горноморским климатом. В Ыссык-Кульской котловине среднегодовая температура +4,4°С, продолжительность безморозного периода – 143 дня. На высоте 2000м влажность воздуха в два раза меньше, чем над уровнем моря, однако на больших высотах воздух становится сухим. Геохимическая провинция п. Каджи-Сай расположена на высоте 1978м* на южном берегу озера Иссык-Куль. Отходы производства и промышленное оборудование были захоронены, образовав хвостохранилище, с общим объемом урановых отходов 400 тыс. м³ (Быковченко Ю.Г. и соавт., 2005; Бекболотова А.К. и соавт., 2011).

Хвостохранилища с урановыми отходами находятся в 2-3км от п. Каджи-Сай, из-за природных факторов представляют экологическую угрозу близлежащим поселкам и озеру Ыссык-Куль.

К высокогорной зоне относится Центральный Тянь-Шань. В более низких долинах средняя температура воздуха самого теплого месяца в июле +10°C (с. Ак-Кыя) и +11,8°C (п. Мин-Куш). В с. Ак-Кыя 90% годовых осадков выпадает в летнее время (апрель-октябрь), п. Мин-Куше 80% (Энциклопедия Нарынской области, 1998).

Геохимическая провинция п. Мин-Куш находится вблизи 7 консервированных урановых штолен и шахт. Ранее здесь разработаны месторождения урановых руд по добыче, переработке и утилизации его отходов.

Годовая величина суммарной радиации в условиях средней облачности составляет 133 ккал/см. Суммарная солнечная радиация подъема до высоты 3000м* увеличивается в среднем на 10% на каждые 1000м*.

По мере увеличения высоты над уровнем моря атмосферное давление падает, равно как и процентное содержание других газов.

К основным климато-географическим особенностям высотных поясов Центрального Тянь-Шаня относятся – пониженное парциальное давление кислорода, плотность воздуха, континентальность климата с резкими и быстрыми температурными перепадами, низкая влажность воздуха, усиленные солнечная радиация и ультрафиолетовое излучение, бактериальные загрязнения воздуха и растительного мира по сравнению с горизонтальным их распределением. Весь этот комплекс физических, биологических, химических факторов высокогорья, в конечном счете, придает своеобразную специфику горноэкологической системе данного географического ландшафта.

Нами изучались возрастные особенности состояния иммунного статуса и неспецифических механизмов у людей, постоянно проживающих в горных местностях Кыргызстана.

Иммунный статус человека принято определять, как совокупность лабораторных показателей, характеризующих количественную и

функциональную активность иммунной клетки (Чередеев А.Н., Ковальчук Л.В., 1991). Под нормальным состоянием иммунного статуса подразумеваются показатели иммунной системы, определяемые у практически здоровых людей различных возрастных групп.

2.2. Контингент обследованных

Диссертационный материал основывается на исследовании возрастных особенностей иммунологической реактивности у лиц, проживающих постоянно в различных климато-географических техногенных зонах Центрального Тянь-Шаня и пришлого населения гор, мигрирующего в низкогорную местность (рис.2.1).

Обследовано 740 человек, из них женщин – 443, мужчин – 297 в возрасте от 16 до 63 лет. Все обследуемые, согласно общепринятой классификации, были разделены на 3 возрастные группы (I группа с 16-31 года, II группа с 32-47 лет и III группа с 48-63 лет).

Средний возраст постоянных жителей различных техногенных районов горной местности, находящихся под наблюдением составил $39 \pm 1,5$ лет (табл. 2.2).

Таблица 2.2. – Распределение обследованных по возрастным и половым принадлежностям в экологически благополучных и неблагополучных горных районах

Пол	Возраст, лет		
	I группа 16-31	II группа 32-47	III группа 48-63
Мужчины, n=297	108 (36,4%)	98 (33,0%)	91 (30,6%)
Женщины, n=443	169 (38,2%)	145 (32,7%)	129 (29,1%)
Всего: n=740	277 (37,4%)	243 (32,9%)	220 (29,7%)

Обследованы состояние иммунной реактивности здоровых жителей популяции горцев северной части Республики. Критерии включения в группу здоровых лиц: 1) разрешение взятия крови от комиссии по этике МЗ КР; 2) согласие и формирование участников на участие в обследовании; 3) отсутствие

патологических признаков у добровольцев (частые ОРВИ более 3 раза в год, рецидивирующий герпес и т.д.).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ:



Рисунок 2.1 - Дизайн исследования

Критерии исключения из группы: 1) операция, проведенная в течение 180 дней перед обследованием; 2) наличие выявления воспалений (плеврит, синусит, пневмония, бронхит и т.д.) в течение 180 дней перед обследованием; 3) наличие эндокринологической, онкологической и соматической патологии; 4) наличие аллергических или аутоиммунных заболеваний.

Анкетный скрининг по амбулаторным медицинским картам проведен в поликлиниках с. Таш-Добо (953 человек), г.Кара-Балта (1180 человек), с. Суусамыр (1150 человек) Чуйской области и с. Ак-Кыя (1121 человек), п.Мин-Куш (475 человек) Нарынской области.

2.3. Методики исследования

В настоящее время определение иммунного статуса и естественной резистентности имеет важное, а часто и решающее значение для диагностики, прогноза и разработки новых способов лечения заболевания человека, сопровождающихся различными дефектами иммунной системы (Китаев М.И., Собуров К.А., 2009).

Р.В. Петров и соавт. (1987) предлагали двухэтапный принцип оценки иммунного статуса. Применение иммунологических тестов первого уровня направлено на выявление грубых количественных «поломок» в иммунной системе. Эти тесты особенно приемлемы для оценки иммунного статуса при первичных иммунологических обследованиях. Они позволяют выявлять количественные изменения в Т-, В- и фагоцитарном звеньях иммунитета, осуществлять ориентировочную диагностику иммунодефицитов, определять группы риска при развитии хронических рецидивирующих заболеваний (Лебедев К.А., Понякина И.Д., 1986).

Тесты второго уровня носят больше аналитический характер, они направлены на изучение функциональных нарушений иммунной системы. Первичное иммунологическое обследование предусматривает изучение регионарных норм функционирования иммунной системы в экологическом разрезе с учетом влияния антропогенных факторов (Петров Р.В. и соавт., 1992). Это направление позволяет выявлять иммунологический профиль обследуемого региона с последующей диагностикой иммунной недостаточности по тестам 1-го и 2-го уровней.

Тестирование показателей иммунитета и естественной резистентности организма у людей проведены с использованием следующих иммунологических тестов.

В данной работе описаны методики постановки реакции иммунофлуоресценции для определения основных популяций лимфоцитов, с помощью люминесцентного микроскопа (Хаитов Р.М. и соавт., 1995). С использованием моноклональных антител (МКА), меченных иммунофлуоресцентными красителями выполнена количественная оценка Т-лимфоцитов (СД3+), В-лимфоцитов (СД20+), субпопуляций хелперных Т-лимфоцитов (СД4+) и цитотоксических Т-лимфоцитов (СД8+).

Кровь из локтевой вены забиралась в объеме 5мл с гепарином (из расчета 15-20 ед. в 0,1мл на мл крови). На 1мл крови добавлялось 0,4мл 3% желатина, приготовленного на среде 199. После перемешивания пробирки ставили в термостат на 30 минут при 37°C для осаждения эритроцитов. Отмывали клетки путем добавления в каждую пробирку полной рабочей среды (ПРС), состоящей из среды 199, 0,1% азида натрия и 1% эмбриональной телячьей сыворотки или бычьего сывороточного альбумина или желатина в объеме 5мл (ПРС). Центрифугировали при 1000 об/мин на центрифуге 10 минут. К осадку клеток добавляли 0,5мл ПРС и клеточную взвесь разливали по 50мкл в лунки 96-луночных круглодонных планшетов – как правило, на 1 больного по 5 лунок. Плейты центрифугировали и вносили в каждую лунку по 50мкл предварительно разведенных МКА: 1 лунка – контроль (добавляется ПРС), 2,3,4,5 лунки МКА СД3+, СД4+, СД8+, СД20+, СД16+ соответственно. Плейту ставили в холодильник при 4°C на 30 минут.

Приготовление образцов крови для просмотра на люминесцентном микроскопе, после фиксации взвесь клеток помещалось на очищенное предметное стекло на 20 минут для осаждения клеток. Добавлялось капля 50-70% глицерина (в качестве иммерсионного средства) на фосфатном буфере, сверху накладывалось покровное стекло. Под микроскопом определялся процент

светящихся клеток при объективе x90. В одном образце просчитывалось 200-500 клеток.

При подсчете образцов лимфоцитов на люминесцентном микроскопе определялось процентное и абсолютное содержание лимфоцитов различных популяций и субпопуляций.

Определение естественных киллеров (СД16). Естественные киллеры (ЕК-клетки) относятся к системе естественной резистентности организма, так как распознавание и киллинг клеток-мишеней не требует специфического распознавания и предварительной сенсibilизации. Они играют важную роль в защите организма против опухолевого роста и вирусных инфекций: в элиминации вирус-инфицированных и мутировавших клеток, контроле за процессами пролиферации, дифференцировки соматических клеток и отторжении аллотрансплантата (Хаитов Р.М., 1995).

В настоящее время выделяют систему естественной цитотоксичности, обладающей определенной автономией в организме и основную функцию которой можно определить как функцию иммунологического надзора. С этой точки зрения оценка функциональной активности ЕК представляет очень важную информацию о состоянии иммунного статуса населения. Эта оценка может быть количественной и функциональной.

Для определения показателей активности естественных киллеров использовались моноклональные антитела против дифференцировочных антигенов ЕК-клеток регистрируемых с помощью люминесцентного микроскопа (Хаитов Р.М.,1995), (см. методику описанную выше).

Определение сывороточных иммуноглобулинов А, М, G. Функциональную оценку В-лимфоцитов проводили по синтезу иммуноглобулинов А, М, G. Для определения содержания в сыворотке крови иммуноглобулинов применялась стандартная классическая методика радиальной иммунодиффузии, основанная на гелъпреципитации (Manchini G. et al., 1965). Стеклопластины (9x12см) заливали агаром (Difco), смешивали с моноспецифической антисывороткой, содержащей антитела к данному классу

иммуноглобулинов. В застывшем агаре выбивали стартовые ячейки, в которые вносили образцы исследуемых сывороток.

В результате диффузии и иммунопреципитации в агаре образовывалось кольцо преципитации, диаметр которого зависит от концентрации данного антигена в сыворотке. Линейкой измеряли диаметр кольца преципитации (в мм). По первым трем кольцам строили калибровочную кривую на полулогарифмической бумаге. При этом учитывали, что диаметр кольца преципитации прямо пропорционален логарифму его концентрации. Измеряли диаметр кольца в испытуемых пробах и по калибровочной кривой определяли концентрацию иммуноглобулина определяемого класса в мг белка на 100мл сыворотки (мг %), затем производили перерасчет в мг/л.

Определение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови. При взаимодействии антигена с соответствующими антителами в организме образуются иммунные комплексы. Этот процесс может стать причиной системной или органной патологии. Судьба циркулирующих иммунных комплексов зависит от их величины и от индивидуальной активности фагоцитирующих систем (Кишкун А.А., 2006). Иммунные комплексы, возникающие в условиях небольшого избытка антигена, представляют наибольшую опасность ввиду длительности их циркуляции и высокой комплемент активирующей способности (Новиков Д.К., 1987). Принцип метода основан на нефелометрии различной растворимости мономеров иммуноглобулинов в составе иммунных комплексов при наличии в среде полиэтиленгликоля (ПЭГ-6000). Определение уровня ЦИК в сыворотке крови является одним из диагностических приемов определения степени тяжести и активности иммунопатологического процесса.

1. Полученную сыворотку разводили 3 раза буферным раствором (0,2мл сыворотки+0,4мл буферного раствора).

2. В контрольную пробирку вносили 0,2мл разведенной сыворотки и 1,8мл буферного раствора, в опытную – 0,2мл разведенной сыворотки и 1,8 мл р-ра ПЭГ.

3. Обе пробирки выдерживали при комнатной температуре 2 часа.

4. Фотометрически (ФЭК, СФ), при 440 нм, определяли процент пропускания по шкале «Т». Расчет производили, принимая пропускание контрольной пробы за 100%.

Уровень циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови исследовали методом П. Фалька (1987). Этот метод основан на нефелометрии мономеров иммуноглобулинов различной растворимости в составе иммунных комплексов при наличии в среде полиэтиленгликоля (ПЭГ- 6000).

Комплементарное свойство сыворотки крови. Одной из важнейших защитных систем организма является система комплемента, относящаяся к неспецифическим факторам резистентности. Её основной функцией является опсонизация, которая характеризуется выделением сразу вслед за активацией системы комплемента опсонизирующих компонентов, которые покрывают патогенные организмы или иммунные комплексы, усиливая при этом процесс фагоцитоза. К следующим важным функциям относятся участие в воспалительных реакциях, а также цитотоксические и литические свойства. Титрование комплемента в зоне частичного гемолиза проводилось гемолитическим методом по 50%-ному гемолизу (Сепиашвили Р.Н., 1987). Приготавливали гемолитическую систему (это инактивированная сыворотка кролика, иммунизированная бараньими эритроцитами), она включает равные объемы разведенной по трехкратному титру гемолитической сыворотки и 3% взвесь бараньих эритроцитов с плотным осадком. Смесь выдерживали при 37⁰ в термостате, 30 минут для сенсibilизации эритроцитов. После чего в каждую пробирку прибавляли 1,5мл гемолитической системы. Учет результатов реакции производили через 45 минут экспозиции пробирок в термостате при 37⁰С. После титрования исследуемую активную сыворотку выдерживали в течение 10 минут в холодильнике (+5⁰) и центрифугировали при 1500 об/мин, в течение 5 минут. Фотометрирование проводилось в кювете № 2 (3мм) при зеленом светофильтре. Расчет 50% гемолитических единиц комплемента вели в 1мл. сыворотки. Показания контрольной пробирки принимали за 100%. Вычисляли процент

гемолиза в опытных пробирках, для чего показания экстинкции опыта делили на показания экстинкцию контроля и умножали на 100.

$$\text{Например: } \frac{E_{\text{контроля}} - 0,33}{E_{\text{опыта}} - 0,165} \quad X = \frac{0,165 \times 100}{0,33} = 0,50$$

Активность лизоцима сыворотки крови. Лизоцим представляет собой термостабильный фермент, который продуцируется макрофагами и обладает бактерицидной активностью в отношении грамположительных и, в меньшей степени, грамотрицательных бактерий. При этом учитывалось, что источником сывороточного лизоцима являются лейкоциты, а также клетки ретикуло-эндотелиальной системы-макрофаги. Нами проводилось определение активности лизоцима сыворотки крови нефелометрическим методом (Берестов В.А., Малинина Г.М., 1991), основанным на способности лизоцима сыворотки крови вызывать лизис бактерий.

При титровании лизоцима нефелометрическим методом об его активности судят по изменению степени светопропускания опытной микробной взвеси микрококка по сравнению с исходной.

Для этого из тест-культуры *Micrococcus Lysodeicticus*, со скошенного агара готовили взвесь в фосфатном буфере (РН 7,2-7,4). Для получения равномерной микробной взвеси мелкие сгустки микробных клеток и кусочки питательной среды удаляли путем фильтрования взвеси через тонкий слой ваты. Стандартизацию взвеси производили на ФЭК-М при использовании зеленого светофильтра (длина волны 540ммк) в кюветах с рабочей длиной 3 мм. При нефелометрии светопропускание исходной взвеси должно составлять 20%. К 1,47мм этой взвеси микрококка добавляли 0,03мл исследуемой сыворотки, инактивированной при 56⁰С в течение 30минут (в итоге получалось разведение сыворотки 1:50). Пробирки встряхивали и помещали в термостат при 37⁰С на 1 час. После этого пробирки снова встряхивали и производили нефелометрию в тех же условиях, которые соблюдались при стандартизации исходной взвеси. Показания регистрировались по шкале светопропускания правого барабана, контролем служила исходная 20%- взвесь микробов без добавления сыворотки.

Активность лизоцима вычисляли путем вычитания процента светопропускания исходной микробной взвеси (20%) из процента светопропускания испытуемой сыворотки и выражали в условных единицах (у.е.). 1 у.е. равнялось 1% светопропускания взвеси.

Фагоцитарные реакции нейтрофилов. Одну из важнейших реакций неспецифической защиты организма представляет фагоцитоз. Он осуществляется полиморфноядерными лейкоцитами, мононуклеарными фагоцитами и эозинофилами. Интенсивность фагоцитоза зависит от биологических и физико-химических свойств поглощаемых объектов и защитных сил организма (Новиков Д.К., 1987). Несмотря на неспецифичность фагоцитарного акта, фагоциты-макрофаги принимают участие в подготовке и переработке антигенов в иммуногенную форму, пригодную для восприятия иммунокомпетентными органами. Фагоцитарные реакции нейтрофилов проводили с культурой золотистого стафилококка –штамм 209 (Шляхов Э.Н., Андриеш Л.П., 1985). Определяли процент активных нейтрофилов с захваченными микробами (фагоцитарный индекс) и среднее число микробов, поглощенных одной клеткой (фагоцитарное число). Исследования проводили в видалевских пробирках, в которые наливали 0,5мл 2,5 лимоннокислого натрия и 0,1 мл исследуемой крови. Затем добавляли в них по 0,5 мл 2 миллиардной взвеси односуточной культуры золотистого стафилококка. После встряхивания пробирки помещали в термостат при 37⁰С на 30 минут. Мазки фиксировали метанолом в течение 5 минут и окрашивали азур-эозином. В окрашенных мазках подсчитывали под микроскопом 100 нейтрофилов. Определяли процент активных нейтрофилов с захваченными ими микробами (фагоцитарный индекс) и среднее число микробов, поглощенных одной клеткой (фагоцитарное число). Последнее получалось путем деления общего числа микробов, захваченных нейтрофилами на число фагоцитов.

Определение восстановления нитросинего тетразолия нейтрофилами (НСТ-тест). В основе реакции лежит восстановление в цитоплазме нейтрофилов нитросинего тетразолия до диформаза под влиянием супероксидного аниона,

в повышенных количествах образующегося при активации клетки. Диформаза́н имеет вид темно-синих или черных гранул, количество которых меняется в зависимости от степени активации клетки, т.е. от выраженности фагоцитоза. Определяли показатель активных нейтрофилов и вычисляли индекс активации нейтрофилов (Маянский А.Н., Маянский Д.Н., 1983). Центрифужные пробирки, содержащие 0,05 мл раствора гепарина, вносили 0,1 мл капиллярной крови и затем в пробирки вносили по 0,05 мл раствора нитросинего тетразолия и инкубировали их в термостате 30 мин при 37⁰С, перемешивая каждые 10 мин. После инкубации пробирки центрифугировали при 1500 об/мин 5-7 мин., надосадочную жидкость сливают, а осадок ресуспендировали в остатке жидкости, делали мазки, которые после высушивания на воздухе фиксировали в метаноле 5 мин. Окраску проводили нанося на стекло 5-7 капель красителя для НСТ-теста. После выдерживания в течение 5 мин. добавляли такое же количество дистиллированной воды, после чего выдерживали в течение 30 мин, промывали, высушивали и микроскопировали при увеличении х900. В каждой мазке подсчитывали 100 нейтрофилов, среди которых определяли процент клеток, содержащих фиолетовые отложения диформаза́на (НСТ-позитивные нейтрофилы). Далее подсчитывали индекс активации нейтрофилов (ИАН) по формуле:

$$\text{ИАН} = \frac{Ax0 + Bx2 + Cx2 + Dx3}{100} \text{ где,}$$

А – количество клеток, не содержащие диформаза́новые отложения или содержащие их в виде пылевидных немногочисленных включений;

В – количество клеток, в которых названные отложения диформаза́на не превышают 1/3 до всей величины площади ядра;

Д – количество клеток с диформаза́новыми включениями по площади превосходящими величину ядра.

Для оценки фагоцитарной активности моноцитов определяли фагоцитарный показатель, фагоцитарное число, интегральный фагоцитарный индекс, нитросиний тетразолиевый тест, суммарный индекс люминесценции

лизосом в моноцитах (Фрейдлина И.С., 1984). Определяли распластывание моноцитов, характеризующее состояние их наружной цитоплазматической мембраны. Экспрессию рецепторов для Fc- фрагмента иммуноглобулинов и C3-фрагмента комплемента оценивали в тестах EA- и EAC- розеткообразования моноцитов (Соколов В.В., Рендель Э.И., 1983).

2.4. Определение селена.

Исследование селена в образцах сыворотки крови, растений, почвы и воды производилось в лаборатории ОсОО «Стюарт Эссей энд Инвайронментал Леборэторис», г. Кара-Балта, Кыргызстан.

Приносим искреннюю благодарность Вице-президенту доктору Октябрину Алымкуловичу Садырову за содействие и определения селена.

2.5. Статистическая обработка результатов исследования

Материал подвергался вариационно-статистической обработке. Определялись средние арифметические ряды, стандартные отклонения, доверительные интервалы, критерий Стьюдента. Доверительная вероятность, как это принято в биологических и медицинских исследованиях, составляла 95%. Для наглядности для каждой средней величины вычисляли ее доверительные границы с последующим построением столбиковых диаграмм. Материалы обработаны на компьютере.

Полученные данные подвергали статистической обработке на персональном компьютере Pentium–IV по программам, с вычислением среднеарифметической (M), среднего квадратического отклонения (δ), стандартной ошибки (m), относительных величин (частота, %), критерия Стьюдента с вычислением вероятности ошибки (P). Различия средних величин считали достоверными при уровне значимости $P < 0,05$.

ГЛАВА 3 - СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ИММУННОЙ РЕАКТИВНОСТИ У ЖИТЕЛЕЙ ТЕХНОГЕННЫХ ЗОН ГОРНОЙ МЕСТНОСТИ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

3.1. Возрастная оценка иммунной реактивности у жителей благоприятной и неблагоприятной окружающей среды низкогорья (г.Кара-Балта, Жайылского района, 780м над ур.м.)

В последние годы все большее внимание привлекают вопросы иммунитета и неспецифической резистентности организма при комплексном воздействии на организм отдельных техногенных факторов. По этому поводу уже существует литература, связанная больше с производственной деятельностью человека, проживающего в зонах антропогенного экологического неблагополучия, но иммунный статус в этих условиях изучен крайне недостаточно (Собуров К.А., Карашева А.А., 2003).

Иммунная система является высокочувствительной к воздействию различных антропогенных факторов. При этом гомеостаз иммунной системы служит показателем зависимости между уровнем здоровья населения и степенью загрязнения окружающей среды (Чиркин В.В. и соавт., 1999; Слюсаренко О.Е., 2004).

Известно, что хроническое воздействие загрязнения окружающей среды имеет существенное неблагоприятное влияние на здоровье населения со слабыми адаптационными способностями (Китаев М.И., Собуров К.А., 2000).

Техногенное воздействие является мощнейшим неблагоприятным фактором, который влияет на быстро пролиферирующие клетки организма и, в первую очередь, на клетки кроветворной и иммунной систем (Шойхет Я.Н. и соавт., 2007).

Особое сочетание техногенных загрязнений различного происхождения на территории г. Кара-Балта вызывает потребность в обеспечении постоянного мониторинга состояния здоровья проживающих там людей. В такой работе необходимо учитывать и состояние иммунной системы, которая наряду с

другими регуляторными системами обеспечивает адекватное приспособление организма к определенным условиям среды.

На момент обследования все условно – здоровые лица не предъявляли каких-либо жалоб на наличие хронических и аллергических заболеваний и в течение последнего месяца перед обследованием не страдали острыми респираторными заболеваниями. Иммунологическое исследование проведено у жителей техногенной зоны г. Кара-Балта (n=65) и населения экологически благополучной зоны с. Таш-Добо (n=65), расположенного в 70 км от г. Кара-Балта.

Установлено, что высокое содержание в окружающей среде солей тяжелых металлов и повышенный радиационный фон вызывает у жителей г. Кара-Балта снижение содержания в крови лимфоцитов с экспрессированными на них мембранными антигенами CD5+ (все T-лимфоциты), CD4+ (T-хелперы-индукторы), что свидетельствует о более низком уровне функционирования у них T-звена иммунитета, по сравнению с жителями контрольной местности (табл.3.1). У жителей г. Кара-Балта содержание в крови цитотоксических T-лимфоцитов выше, чем у жителей контрольного района. Выявлены высокие концентрации циркулирующих иммунных комплексов на 27%.

Таблица 3.1. – Показатели иммунного статуса у постоянных жителей с техногенным загрязнением среды обитания (M±m)

Показатели	Район обследования	
	с. Таш-Добо контрольная, n=65	г. Кара-Балта основная, n=65
T-лимфоциты (CD5+), %	54,2±1,2	44,0±0,52↓
Хелперные T-лимфоциты (CD4+), %	24,6±0,80	21,4±0,50↓
Цитотоксические T-лимфоциты (CD8+), %	14,52±0,18	26,4±0,54↑
Циркулирующие иммунные комплексы, %	87,4±2,2	119,7±3,7↑

Примечание: ↓ - статистически значимое снижение параметра по сравнению с контролем; ↑ - статистически значимое повышение параметров

Из таблицы 3.2 видно, что у жителей зоны техногенного загрязнения выявлено снижение фагоцитарной реакции (уменьшение процента фагоцитоза и фагоцитарного числа). У жителей обследованных зон выявлены изменения в показателях по НСТ- тесту, характеризующих существенное снижение индекса активации нейтрофилов. При этом и гуморальные факторы неспецифической защиты (комплементарная активность сыворотки крови и активность лизоцима) у жителей г. Кара-Балта существенно снижены. Все эти изменения указывают на выраженное иммунодефицитное состояние организма жителей зон с антропогенным загрязнением среды, характеризующееся снижением как показателей клеточного, так и гуморального факторов неспецифической защиты.

Таблица 3.2. – Показатели естественной резистентности у постоянных жителей г. Кара-Балта с техногенным загрязнением среды обитания (M±m)

Показатели	Район обследования	
	с. Таш-Добо контрольная, n=65	г. Кара-Балта основная, n=65
Фагоцитарный индекс, %	58,91±0,86	46,6±0,92↓
Фагоцитарное число, усл.ед.	5,94±0,11	4,0±0,21↓
Показатель активных нейтрофилов, %	8,0±0,32	7,0±0,34 нд
Индекс активации нейтрофилов, усл.ед.	0,093±0,004	0,088±0,002↓
Комплемент, гем.ед.	61,2±2,7	56,2±2,4↓
Лизоцим, %	41,4±0,68	32,0±0,48↓

Условные обозначения: ↓ - статистически значимое снижение параметра по сравнению с контролем; нд – статистически недостоверно.

Для жителей техногенной зоны характерна тенденция к снижению в крови моноцитов и их функциональной активности (рис. 3.1.). Такого рода сдвиги у жителей техногенной зоны сочетались с достоверным уменьшением в общей циркуляции абсолютного и относительного количества фагоцитирующих моноцитов, их фагоцитарного числа и интегрального фагоцитарного индекса, а также снижением в общей циркуляции формазанпозитивных моноцитов.

По отношению к контрольным данным у жителей г. Кара-Балта отмечены изменения наружной цитоплазматической мембраны, активно функционирующей структуры, что приводит к снижению способности к адгезии и распластыванию моноцитов. Более низкими оказались и показатели активности рецепторов на поверхности моноцитов, принимающих активное участие в осуществлении фагоцитоза, процесса адгезии и межклеточного взаимодействия.

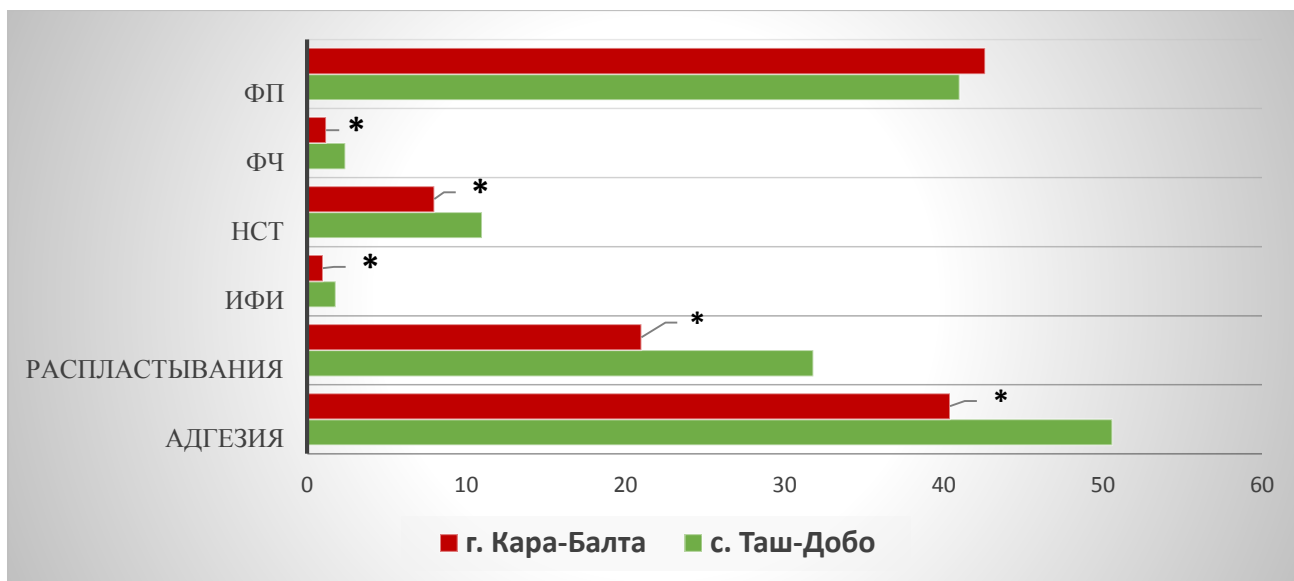


Рисунок 3.1 - Функциональная и поглотительная способность моноцитов у жителей с техногенным загрязнением среды обитания.

Примечание: * - результат значительно отличается от контрольных данных. ФП – фагоцитарный показатель, ФЧ – фагоцитарное число, ИФИ – интегральный фагоцитарный индекс, НСТ – тест нитросинего тетразолия, моноцитов.

Все это свидетельствует о нарушении фагоцитарного, моноцитарного звена естественной резистентности, которое может быть обозначено как, «синдром гипорезистентности». Результаты проведенных исследований позволяют сделать вывод, что у жителей техногенных зон напряжение иммунитета по целому ряду показателей ниже, чем у жителей контрольного района.

Результаты исследований по оценке гуморального иммунитета у жителей техногенным загрязнением среды обитания, в частности содержания основных классов иммуноглобулинов – IgA, IgM и IgG, отмечалось снижение этих показателей (табл. 3.3).

Таблица 3.3. - Показатели гуморального иммунитета у жителей разного возраста экологически неблагополучного района

Показатели	Жители обследования		
	с. Таш-Добо контрольная, n=65	г. Кара-Балта основная, n=65	P
Иммуноглобулин IgA, г/л	1,71±0,022	1,60±0,019	<0,01
Иммуноглобулин IgM, г/л	1,54±0,024	1,32±0,017	<0,001
Иммуноглобулин IgG, г/л	10,5±0,27	8,86±0,32	<0,001
В-лимфоциты (CD20+), %	19,42±0,61	29,1±0,56	<0,001

У жителей г. Кара-Балта выявлено компенсаторное повышение содержания В-лимфоцитов несущих CD20+ - антиген.

Изучение иммунологических показателей у здоровых жителей г. Кара-Балта позволило определить физиологические размахи параметров иммунитета и определить нормативные показатели клеточного и гуморального иммунитета. В рамках данной проблемы изучены возрастные особенности иммунологической реактивности у жителей неблагополучных и благополучных зон.

Исследование влияния воздействия неблагоприятных экологических факторов на жителей, разного возраста г. Кара-Балта (табл. 3.4) показывает низкое содержания Т-лимфоцитов с фенотипом CD3+, а также снижение

Таблица 3.4. – Показатели возрастной особенности иммунного статуса у жителей с техногенным загрязнением внешней среды (г. Кара-Балта, 780м)

Показатели	Кон-тин-гент	Среднее значение M±m у людей в возрасте		
		I группа	II группа	III группа
Т-лимфоциты, %	Т	62,6±0,74*	55,3±0,46*	48,5±0,70 *
	К	48,2±0,64	44,0±0,68	40,1±0,54
Хелперные Т-лимфоциты, %	Т	29,4±0,36*	20,3±0,31*	22,4±0,26 *
	К	24,5±0,72	23,0±0,76	17,4±0,52
Цитотоксические Т-лимфоциты, %	Т	21,5±0,46*	16,4±0,27 *	15,7±0,31
	К	31,6±0,34	24,5±0,34	16,5±0,36
В-лимфоциты, %	Т	23,4±0,28*	17,2±0,26*	14,7±0,28
	К	22,2±0,42	19,0±0,37	16,5±0,28
Циркулирующие иммунные комплексы, %	Т	84,8±3,1*	86,4±2,4*	93,5±2,1*
	К	117,2±1,54	114,0±1,39	125,0±1,7

Примечание: * - статистически значимое различие по сравнению с контрольной группой (P<0,05). Т – жители с. Таш-Добо (контроль); К – жители г. Кара-Балта.

количества хелперных Т-лимфоцитов с фенотипом CD4+, во всех возрастных группах, по сравнению с контролем. Количество циркулирующих цитотоксических Т-лимфоцитов повышается по сравнению с контролем в более младших возрастных – 1 и 2 группах, в 3-й возрастной группе разница нивелируется. Возрастная динамика у жителей г. Кара-Балта характеризовалась угнетением фагоцитарной реакции лейкоцитов у большинства обследуемых.

Из этого следует, что наиболее значительное подавление в отношении поглотительной и переваривающей способности микрофагов отмечено у жителей техногенной зоны (табл. 3.5).

Таблица 3.5. - Показатели естественной резистентности организма у жителей разного возраста на территории г. Кара-Балта (780м над ур.м.)

Показатели	Кон-тин-гент	Среднее значение $M \pm m$ у людей в возрасте		
		I группа 16-31 лет	II группа 32-47 лет	III группа 48-63 лет
Фагоцитарный индекс, %	Т	66,4±1,8	56,2±2,0	50,4±1,2
	К	50,0±0,82*	50,2±0,96*	39,6±0,92*
Фагоцитарное число, усл.ед.	Т	8,4±0,20	6,6±0,21	5,8±0,17
	К	4,4±0,14*	5,2±0,18*	3,2±0,16*
Показатель активных нейтрофилов, %	Т	8,7±0,26	8,0±0,36	7,6±0,23
	К	8,6±0,48	7,2±0,44	4,7±0,34*
Индекс активации нейтрофилов, усл.ед.	Т	0,11±0,006	0,11±0,0044	0,08±0,0022
	К	0,106±0,007	0,088±0,0064*	0,07±0,006
Комплемент, гем.ед.	Т	84,6±2,2	68,4±2,4	56,4±2,1
	К	62,0±1,4*	53,8±1,3*	52,8±1,3
Лизоцим, %	Т	42,4±0,35	39,7±0,37	34,2±0,48
	К	36,5±0,36*	30,4±0,23*	23,5±0,26*

Примечание: * - статистически значимое различие по сравнению с контрольной группой ($P < 0,05$). Т – жители с. Таш-Добо (контроль); К – жители г. Кара-Балта.

Аналогичные изменения получены при исследовании кислородозависимых механизмов к восстановлению нитросинего тетразолия в диформазап.

Для более полной оценки уровня естественной резистентности организма, кроме фагоцитоза, исследована активность комплемента и лизоцима в сыворотке крови.

Сопоставление гемолитической активности комплемента и фермента лизоцима у лиц, проживающих в г. Кара-Балта всех возрастных групп достоверно ниже, чем у таких же жителей контрольного региона.

У обследуемых лиц данные об уровне циркулирующих иммунных комплексов показали, что у постоянных жителей основного региона, в возрасте от 16 до 63 лет эти показатели повышены, по сравнению с жителями такой же группы в предгорье.

У лиц в возрасте от 16-31 года жителей г. Кара-Балта отмечено наличие стабильных нарушений со стороны иммуноглобулинов А, М, G. В возрасте от 48-63 лет у лиц основных групп регистрируется снижение содержания изучаемых иммуноглобулинов основных классов.

Возрастная динамика часто выявляется от 16-31 года, максимально распространена в возрасте от 48-63 лет и, в возрасте от 32-47 лет несколько реже, что является подтверждением задержки формирования возрастной иммунной защиты у пожилых людей, которая усугубляется техногенным загрязнением среды (табл. 3.6).

Таблица 3.6. - Показатели иммуноглобулинов у жителей разного возраста г. Кара-Балта (780м над.ур.м.)

Показатели	Кон-тин-гент	Среднее значение $M \pm m$ у людей в возрасте		
		I группа	II группа	III группа
Иммуноглобулин IgA, г/л	Т	1,85±0,036*	1,70±0,030	1,58±0,032
	К	1,70±0,05	1,64±0,023	1,44±0,024
Иммуноглобулин IgM, г/л	Т	1,76±0,038*	1,49±0,036	1,39±0,025*
	К	1,56±0,031	1,48±0,026	1,09±0,02
Иммуноглобулин IgG, г/л	Т	10,8±0,25*	9,8±0,33*	9,7±0,32*
	К	9,5±0,19	9,0±0,13	8,1±0,26

Примечание: * - статистически значимое различие по сравнению с контрольной группой ($P < 0,05$). Т – жители с. Таш-Добо (контроль); К – жители г. Кара-Балта.

Воздействие неблагоприятных экологических факторов у лиц г. Кара-Балта на возрастную динамику характеризовалась уменьшением содержания Т-лимфоцитов с фенотипом (CD3+), количества хелперных Т-лимфоцитов с фенотипом (CD4+), отношения поглотительной и переваривающей способности

микробов, специфических и неспецифических защитных факторов, и увеличением циркулирующих иммунных комплексов, особенно в возрасте 48-63 лет.

Таким образом, пределы колебаний некоторых параметров иммунной реактивности у жителей г. Кара-Балта расширены, что создает риск сокращения резервных возможностей регуляции с формированием вторичных экологически зависимых иммунодефицитов.

3.1.1. Распространенность иммунопатологических синдромов у жителей экологически благополучной и неблагополучной зон в условиях низкогорья

Изучение структуры заболеваемости по отдельным нозологическим формам у обследуемых выявило неоднородность иммунологической недостаточности, что позволило выявить группы риска по инфекционному, аллергическому, аутоиммунному и лимфопролиферативному синдромам нарушения иммунитета. Как видно из таблицы 3.7, частота встречаемости лиц с клиническими признаками иммунной недостаточности среди жителей г. Кара-Балта составила 38%. Данный показатель был более чем в 2,53 раза выше такового среди контрольного населения с. Таш-Добо.

Таблица 3.7. - Распространенность иммунопатологических синдромов среди жителей г. Кара-Балта и с. Таш-Добо Чуйской долины

Обследуемая популяция	n	Частота встречаемости лиц с клиническими проявлениями ИН	Количество лиц с иммунопатологическими синдромами			
			Инфекционный	Аллергический	Аутоиммунный	Лимфопролиферативный
Жители г.Кара-Балта	1180	448 (38,0%)	291 (65,1%)	111 (24,8%)	38 (8,4%)	8 (1,7%)
Жители с.Таш-Добо	953	143 (15,0%)	75 (52,4%)	42 (29,2%)	24 (17%)	2 (1,4%)

В обеих группах обследованных наиболее часто встречается инфекционный синдром: 65,1% среди жителей г. Кара-Балта и 52,4% среди населения с. Таш-Добо. На втором месте среди жителей г. Кара-Балта находился аллергический синдром (24,8%), который составлял у жителей с. Таш-Добо 29,2%. Аутоиммунный синдром в структуре заболевания занимал: у жителей г. Кара-Балта 8,4%, а в контроле примерно в два раза больше. Лимфопролиферативный синдром регистрировался в обеих группах почти на одном уровне.

Основные проявления инфекционного синдрома характеризовались: хронические неспецифические заболевания легких и острые респираторно-вирусные инфекции, инфекции мочевыводящей системы (без аномалии развития), пиелонефриты с частыми обострениями, бактериальные, грибковые инфекции кожи, дисбактериозы кишечника.

Признаки аллергического синдрома – это в основном аллергические заболевания кожи (атопический дерматит), дыхательных путей - (аллергический ринит, поллиноз), атопическая бронхиальная астма, конъюнктивит, крапивница, отек Квинке, реакции на различные антигены, в частности, на медикаменты (анафилактический тип лекарственной аллергии).

У лиц с аутоиммунным синдромом была выражена связь с наличием в семье наследственных и аутоиммунных заболеваний (сахарный диабет, зоб, гипертиреозидит), ревматоидный артрит, склеродермия, дерматомиозит.

Своеобразное сочетание экологического загрязнения различного происхождения на территории г. Кара-Балта требует постоянного мониторинга состояния здоровья проживающих там людей. Особое внимание необходимо уделять и состоянию иммунной системы, которая обеспечивает адекватное приспособление организма к формирующимся, необычным условиям среды.

Таким образом, полученные данные характеризуют нарушения механизмов функционирования иммунной системы в условиях техногенных воздействий и могут быть использованы в качестве биологических маркеров при проведении профилактических мероприятий.

3.2. Возрастная динамика гуморальных и клеточных звеньев иммунитета у жителей при воздействии антропогенных факторов в условиях среднегорья (п.Каджи-Сай, Тонского района, 1740м над ур.м.)

Иммунная система является одной из регуляторных систем организма человека, которая высокочувствительна к воздействию физических и химических факторов окружающей среды. Известно, что иммунная реактивность является чувствительным биологическим инструментом, который может служить маркером оценки и профилактических мероприятий с целью повышения иммунной реактивности и снижения воздействия экологических факторов. Эта проблема имеет немаловажное значение и для Кыргызской Республики, где значительная часть населения проживает в горной местности.

Изучено изменение иммунной реактивности в районе радиоактивных урановых захоронений Каджи-Сайского горнорудного комбината Кыргызстана, расположенного на высоте 1740м над ур.м., с радиационным фоном 80-100 мкР/час (Быковченко Ю.Г. и соавт., 2005). Обследованы 68 человек жителей в районе урановых хвостохранилищ п. Каджи-Сай и 63 человека, проживающих в благополучной зоне среднегорной местности г. Талас (1200м над ур.м.).

Как видно из табл. 3.8, иммунный статус с активацией клеточного и гуморального звеньев иммунитета у проживающих в благополучной зоне предгорной местности присущ людям в возрасте от 16 до 31 лет. У обследованных техногенной зоны характерно сниженное содержание в крови Т-лимфоцитов (СД3+), за счет Т-хелперов (СД4+), цитотоксических Т-лимфоцитов и повышение В-лимфоцитов в крови по сравнению с жителями г. Талас. У жителей техногенной зоны в возрасте от 16-31 года наблюдалась гипопродукция основных классов иммуноглобулины А, М, G.

У жителей техногенной зоны наблюдались более низкие индексы активации нейтрофилов, отражающие состояния кислородозависимых систем бактерицидности, а также сниженная комплементарная и лизоцимная активность сыворотки крови. Таким образом, в этой возрастной группе выявлен

Таблица 3.8. – Сравнительные показатели иммунограммы в возрасте 16-31 года у жителей на территории п.Каджи-Сай и г.Талас

Показатели	Техногенная зона (п. Каджи-Сай)	Благополучная зона (г. Талас)	P
Т-лимфоциты (CD3+), %	44,4±0,76	50,3±1,2	<0,001
Хелперные Т-лимфоциты (CD4+), %	19,7±0,82	23,4±0,43	<0,01
Цитотоксические Т-лимфоциты (CD8+), %	14,4±0,20	15,7±0,4	<0,01
В-лимфоциты (CD20+), %	20,5±0,39	16,4±0,26	<0,001
IgA, г/л	1,60±0,036	1,90±0,06	<0,001
IgM, г/л	1,44±0,048	1,60±0,05	<0,05
IgG, г/л	9,6±0,26	11,9±0,5	<0,01
Фагоцитарный индекс, %	56,4±1,2	68,0±0,92	<0,001
Фагоцитарное число, усл.ед.	7,2±0,20	7,2±0,24	>0,05
Показатель активных нейтрофилов, %	8,0±0,54	8,8±0,31	>0,05
Индекс активации нейтрофилов, усл.ед.	0,10±0,008	0,14±0,011	<0,01
Комплемент, гем.ед.	56,5±1,3	63,4±1,4	<0,01
Лизоцим, %	36,4±0,44	42,4±0,53	<0,001

неполноценный иммунный статус, обусловленный минимальной активностью естественной защиты.

У людей техногенной зоны в возрасте от 32-47 лет отмечены низкие цифры процентного содержания лимфоцитов CD8+, CD20+ и наблюдается стойкая тенденция к снижению числа лейкоцитов – процента CD3+ и CD4+ (табл. 3.9). Супрессия гуморального иммунитета была наиболее выражена у жителей, проживающих в условиях среднегорья вблизи урановых хвостохранилищ, при этом синтез IgA и IgM был на минимальном уровне. В этой возрастной группе наблюдаются резкие снижения поглотительной и переваривающей способности нейтрофилов, их кислородозависимый внутриклеточный метаболизм становился меньше с диформазановыми отложениями. Установлено снижение активности сыворотки лизоцима по сравнению с контрольной группой.

Таблица 3.9. - Сравнительные показатели иммунограммы в возрасте от 32-47 лет у жителей на территории п.Каджи-Сай и г.Талас

Показатели	Техногенная зона (п. Каджи-Сай)	Благополучная зона (г. Талас)	P
Т-лимфоциты (CD3+), %	34,2±0,78	53,2±1,3	<0,001
Хелперные Т-лимфоциты (CD4+), %	14,0±0,64	24,5±0,36	<0,001
Цитотоксические Т-лимфоциты (CD8+), %	12,2±0,17	15,6±0,50	<0,001
В-лимфоциты (CD20+), %	16,0±0,26	17,8±0,29	<0,001
Фагоцитарный индекс, %	40,4±1,3	66,0±0,88	<0,001
Фагоцитарное число, усл.ед.	4,4±0,18	7,2±0,27	<0,001
IgA, г/л	1,40±0,052	1,88±0,05	<0,001
IgM, г/л	1,32±0,052	1,70±0,045	<0,001
IgG, г/л	9,0±0,31	10,7±0,45	<0,01
Показатель активных нейтрофилов, %	6,8±0,52	8,0±0,28	>0,05
Индекс активации нейтрофилов, усл.ед.	0,90±0,007	0,133±0,0036	<0,001
Комплемент, гем.ед.	60,5±1,02	62,8±1,0	>0,05
Лизоцим, %	30,5±0,52	40,04±0,36	<0,001

В группе лиц от 48-63 лет выявлено снижение относительных показателей уровня CD3+ (активных Т-клеток), CD4+ (хелперных Т-клеток) и CD8+ (цитотоксические Т-лимфоциты) и показателей гуморального звена - содержания В-лимфоцитов (табл. 3.10). При сравнительной оценке, выявлено наличие стабильных нарушений В-системы иммунитета, на фоне снижения синтеза иммуноглобулинов основных классов: IgA, IgM и IgG. Для этой возрастной группы характерным было снижение кислородозависимого метаболизма по показателям НСТ- теста, фагоцитарного показателя и фагоцитарного числа, а также показателя литической активности сыворотки крови – комплемент и лизоцим.

Таблица 3.10. - Сравнительные показатели иммунограммы в возрасте от 48-63 лет у жителей на территории п.Каджи-Сай и г.Талас

Показатели	Техногенная зона (п. Каджи-Сай)	Благополучная зона (г. Талас)	P
Т-лимфоциты (CD3+), %	30,0±1,02	48,2±1,14	<0,001
Хелперные Т-лимфоциты (CD4+), %	12,0±0,55	21,0±0,33	<0,001
Цитотоксические Т-лимфоциты (CD8+), %	10,0±0,14	13,4±0,48	<0,001
В-лимфоциты (CD20+), %	12,4±0,17	13,8±0,23	<0,001
Иммуноглобулины, г/л. IgA	1,40±0,037	1,70±0,06	<0,001
IgM	1,20±0,028	1,58±0,05	<0,001
IgG	7,5±0,18	9,4±0,54	<0,01
Фагоцитарный индекс, %	34,4±1,0	57,4±1,06	<0,001
Фагоцитарное число, усл.ед.	3,5±0,18	5,8±0,49	<0,01
Показатель активных нейтрофилов, %	5,0±0,34	7,5±0,24	<0,001
Индекс активации нейтрофилов, усл.ед.	0,08±0,0064	0,135±0,0041	<0,001
Комплемент, гем.ед.	40,2±0,62	44,4±1,05	<0,01
Лизоцим, %	24,6±0,48	33,4±0,42	<0,001

При анализе лиц 32 и более лет выявлены повышение содержания циркулирующих иммунных комплексов у жителей техногенной зоны п. Каджи-Сай (рис. 3.2.). Снижение фагоцитирующих систем образуется при взаимодействии антигена с соответствующими антителами, в организме образуются иммунные комплексы, которые в свою очередь приводят к органной, а также системной патологии.

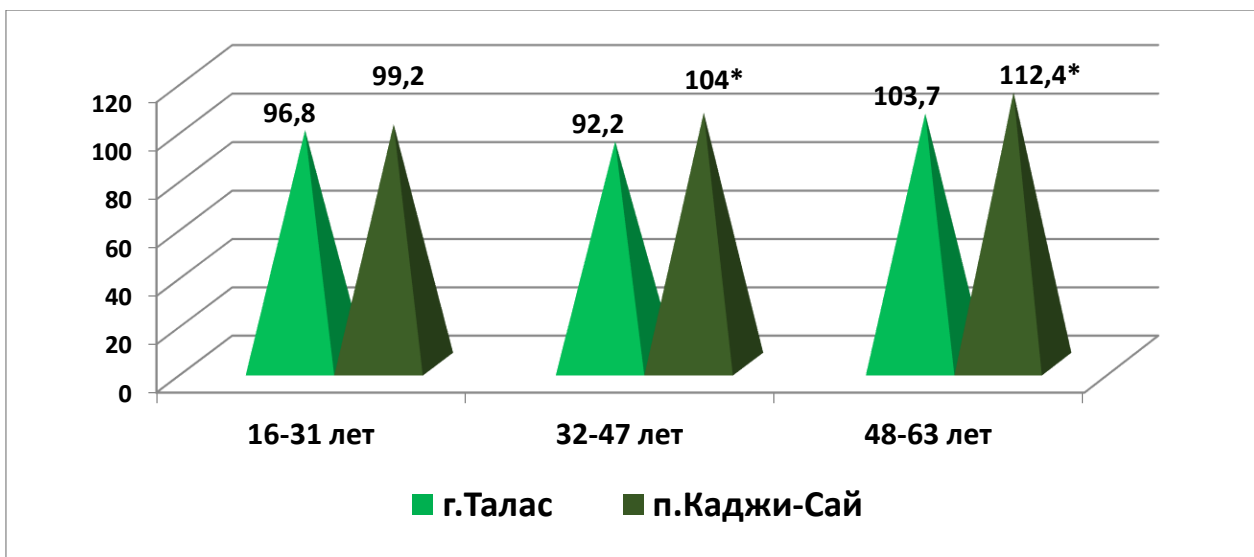


Рисунок 3.2 - Уровни циркулирующих иммунных комплексов у жителей разного возраста вблизи урановых хвостохранилищ.

Как следует из табл. 3.11, в молодом возрасте у жителей техногенной зоны уменьшено: содержание Т-клеток и их субпопуляции, IgA, IgG, фагоцитарного индекса и лизоцима (9 показателей из 13ти изученных), в то время как в группе лиц от 32-47 лет изменений было больше (11 показателей из 13ти изучаемых). Изменения иммунной системы в 3-ей возрастной группе (48-63 года) характеризовались снижением уже 13ти из 13ти определяемых параметров.

Таблица 3.11. - Влияние экологически неблагоприятной среды на иммунный статус жителей гор, изменяющийся к определенному возрасту (п.Каджи-Сай, 1740м над.ур.м.)

Показателей (единица измерения)	I группа n=23	II группа n=22	III группа n=22
Процент	CD3+,↓; CD4+,↓; CD8+, ↓; CD20+, ↓; фагоцитарный индекс, ↓; лизоцим, ↓; IgA, ↓; IgG,↓.	CD 3+,↓; CD4+,↓; CD8+,↓; CD20+, ↓; фагоцитарный индекс, ↓; лизоцим, ↓; IgA, ↓; IgG,↓; IgM ↓.	CD 3+,↓; CD 4+,↓; CD8+,↓; CD 20+, ↓; фагоцитарный индекс, ↓; показатель активных нейтрофилов, ↓; лизоцим, ↓; IgA, ↓; IgG,↓; IgM ↓.
Число	Индекс активации нейтрофилов, ↓; комплемент, ↓.	Фагоцитарное число, ↓; комплемент, ↓; индекс активации нейтрофилов,↓;	Фагоцитарное число, ↓; комплемент, ↓; индекс активации нейтрофилов, ↓.

Примечание: ↓ - понижение ($P < 0,05$), ↑ - повышение ($P < 0,05$), по сравнению с контролем. параметров).

У обследуемых в условиях благополучной окружающей среды, как и в техногенной местности, выявлено изменение возрастной динамики иммунной реактивности. При длительном воздействии комплекса техногенных факторов на местность, существенные изменения наблюдаются в виде раннего снижения гуморального и клеточного опосредованного ответа на чужеродный антиген и подавления естественной резистентности организма, иногда с 16 летнего возраста.

Таким образом, анализ возрастных изменений иммунного статуса и естественной резистентности у жителей в экологически неблагоприятных регионах, вблизи хвостохранилищ п. Каджи-Сай, показал достоверно значимые снижения показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также отдельных субклассов лимфоцитов. Показано, что снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, а также кислородозависимого метаболизма активных нейтрофилов и их функциональной активности, а также показателей литической потенции активности комплемента и лизоцима коррелируют с увеличением возраста у жителей горной техногенной местности.

3.3. Возрастные изменения иммунитета и естественной резистентности у жителей техногенной зоны горной местности (п.Мин-Куш, 2200м над ур.м.)

Было установлено, нормативные иммунологические показатели у жителей техногенной зоны отличаются от нормативных показателей экологически благополучной зоны. Как видно из представленной таблицы 3.12, у жителей с. Талды-Булак, средние групповые значения более чем у половины рассмотренных показателей с возрастом претерпевают изменения. Через все возрастные группы отмечается постепенное уменьшение абсолютного содержания в крови лейкоцитов, суммарных лимфоцитов и их субпопуляций – Т- и В-клеток и постепенное уменьшение содержания синтеза основных классов иммуноглобулинов. Следует учитывать, в целом наиболее сильные изменения иммунологических показателей отмечаются в молодом возрасте, что, по-видимому, отражает процессы формирования иммунной системы.

Таблица 3.12. - Показатели иммунного статуса у жителей разного возраста на территории п. Мин-Куш (2200м над.ур.м.)

Показатель	Контингент	I группа n=19	II группа n=19	III группа n=17
T-лимфоциты, %	с.Талды-Булак п. Мин-Куш	38,0±1,26 32,6±0,48*	36,2±0,56 29,7±0,54*	31,4±1,0 23,5±0,39*
B-лимфоциты, %	с.Талды-Булак п. Мин-Куш	11,9±0,37 13,4±0,34*	14,7±0,51 11,6±0,43*	8,4±0,36 9,4±0,33
Хелперные T-лимфоциты, %	с.Талды-Булак п. Мин-Куш	22,0±0,34 20,4±0,36*	24,3±0,42 18,8±0,44*	17,4±0,40 16,4±0,52*
Цитотоксические T-лимфоциты, %	с.Талды-Булак п. Мин-Куш	13,4±0,41 11,4±0,41*	14,4±0,32 10,7±0,39*	10,7±0,66 10,2±0,33
IgA, г/л	с.Талды-Булак п. Мин-Куш	1,66±0,06 1,80±0,04	1,42±0,066 1,50±0,024	1,30±0,050 1,32±0,028*
IgM, г/л	с.Талды-Булак п. Мин-Куш	1,48±0,05 1,62±0,028	1,30±0,040 1,26±0,031	1,16±0,04 1,02±0,03*
IgG, г/л	с.Талды-Булак п. Мин-Куш	9,7±0,3 9,4±0,21	8,7±0,42 10,3±0,17*	7,5±0,38 7,1±0,23

Примечание: * - статистически значимое различие по сравнению с контрольной группой (P<0,05).

Возрастная динамика иммунологического статуса у жителей техногенной зоны характеризовалась угнетением клеточного иммунитета у большинства обследуемых лиц. Количество T-лимфоцитов начинало снижаться уже с молодого возраста (16-31лет). Степень снижения в крови T-лимфоцитов возрастала с увеличением возраста. Наименьшее их содержание оказалось у лиц 3 группы (P<0,001). В возрасте от 16-31 года и более наблюдалось стойкое снижение в крови и уровня T-хелперов, соответственно возрасту в техногенной местности были выявлены достоверные различия (P<0,001) во всех возрастных группах, по сравнению с контролем. Количество циркулирующих цитотоксических T-лимфоцитов снижается в контрольной группе уже в более младших возрастных группах (16 лет и старше). По-видимому, это связано с тем, что в общей циркуляции T-клеток отмечен дефицит субпопуляции T-лимфоцитов, что в итоге приводит к постепенному нарастанию недифференцированных «нулевых» клеток (Лебедев К.А., Понякина И.Д., 1997; Хайдуков С.В. и соавт., 2009).

Дефицит содержания В-лимфоцитов у жителей техногенной зоны горной местности развивался уже от 16-31 года и старше (32-47 лет). Эти данные свидетельствуют о наличии стабильных нарушений Т- и В-системы иммунитета в молодом и старшем возрасте у жителей, проживающих в экологически неблагоприятной среде.

Известно, что одной из наиболее важных функциональных характеристик нейтрофилов является их фагоцитарная активность (табл.3.13).

Таблица 3.13. - Показатели естественной резистентности у жителей техногенной зон горной местности п. Мин-Куш (2200 м над ур.м.)

Показатель	Контингент	I группа n=19	II группа n=19	III группа n=17
Фагоцитарный индекс, %	с.Талды-Булак п. Мин-Куш	56,6±1,2 43,0±0,36*	57,4±1,2 39,4±0,42*	40,0±1,3 30,6±0,40*
Фагоцитарное число, усл. ед.	с.Талды-Булак п. Мин-Куш	4,5±0,2 4,8±0,07*	4,0±0,31 4,4±0,09*	4,2±0,28 3,4±0,07*
Показатель активных нейтрофилов, %	с.Талды-Булак п. Мин-Куш	7,5±0,32 6,0±0,3*	7,8±0,30 6,2±0,28*	7,7±0,39 5,5±0,20*
Индекс активации нейтрофилов, %	с.Талды-Булак п. Мин-Куш	0,066±0,003 0,064±0,003	0,066±0,005 0,058±0,004*	0,060±0,0040 0,050±0,0035*
Комплемент, гем. ед.	с.Талды-Булак п. Мин-Куш	60,4±1,9 49,4±2,2*	52,0±1,8 49,0±3,1	47,1±2,2 37,4±1,1*
Лизоцим, %	с.Талды-Булак п. Мин-Куш	32,6±1,1 34,6±0,47	30,0±1,0 32,3±0,53	29,7±0,72 29,4±0,74

Примечание: * - статистически значимое различие по сравнению с контрольной группой (P<0,05).

Установлено, что у жителей техногенной горной местности фагоцитарная активность нейтрофильных лейкоцитов крови колеблется в значительных пределах. Во всех возрастных группах фагоцитарный индекс был заметно ниже, чем у контрольных обследованных (P<0,01). В исследованных группах величина фагоцитарного числа, также, как и поглотительная способность фагоцитов, снижалась соответственно возрасту. С возрастом показатели НСТ-теста были также резко снижены: поглотительная способность нейтрофилов, внутриклеточный кислородозависимый метаболизм и становилось меньше клеток с диформазиновыми отложениями.

Следовательно, у жителей техногенной зоны горной местности с возрастом происходит более существенно снижение в фагоцитарной системе, а также нестабильные нарушения в активности лизоцима и комплемента в сыворотке крови, по сравнению с контрольной группой.

Из представленного рисунка 3.3., видно, что для иммунного статуса жителей техногенной зоны (п. Мин-Куш) характерны низкие показатели клеточного звена иммунитета. Содержание Т-лимфоцитов (СД3+) было ниже на 58,9 % по сравнению с данными жителей контрольного региона с. Талды-Булак ($P < 0,001$). Такая же закономерность наблюдается и в содержании Т-хелперов (СД4+), их было меньше по сравнению с контролем на 71,8%. Подобные тенденции выявлены и в показателях гуморального звена иммунитета. Содержание В-лимфоцитов (СД20+) составило $11,0 \pm 0,28$, что достоверно ниже ($P < 0,001$), чем этот показатель у жителей с. Талды-Булак.

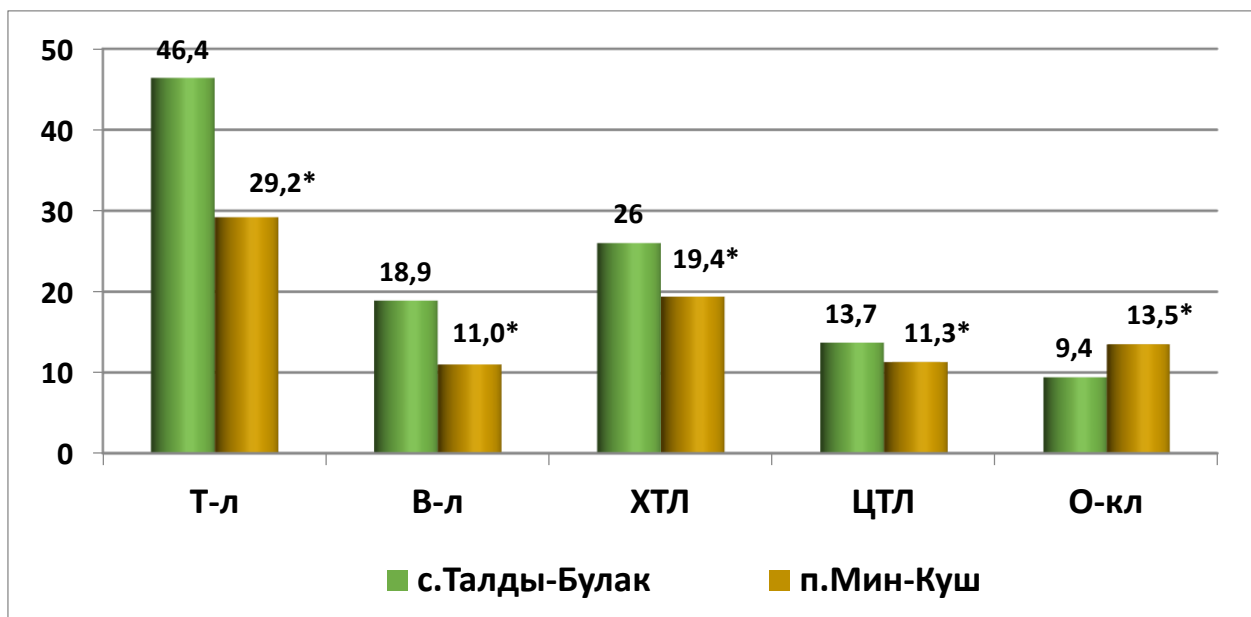


Рисунок 3.3 - Сравнительные показатели Т- и В-звеньев иммунитета с. Талды-Булак и п. Мин-Куш.

Примечание: * - статистически значимое различие по сравнению с контрольной группой ($P < 0,01$). Т-л – Т-лимфоциты; В-л – В-лимфоциты; ХТЛ – хелперные Т-лимфоциты; ЦТЛ – цитотоксические Т-лимфоциты; О-кл – нулевые клетки.

Различия установлены и в плане относительного содержания в крови у жителей этих регионов сывороточных иммуноглобулинов: концентрации IgA были в среднем ниже на 11,4% ($1,49 \pm 0,035$ г/л против $1,66 \pm 0,024$ при $P < 0,01$) и

IgG на 29,9% ($9,93 \pm 0,21$ г/л против $12,9 \pm 0,7$; $P < 0,01$). Наиболее сниженными (на 28,4%) у жителей п. Мин-Куш оказались иммуноглобулины М класса (табл. 3.14).

На фоне более низкого содержания лимфоцитов и иммуноглобулинов основных классов у жителей п. Мин-Куш отмечена тенденция повышения уровня содержания в крови циркулирующих иммунных комплексов.

Таблица 3.14. - Содержание иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов у жителей неблагоприятных районов горной местности

Иммунологические показатели	с. Талды-Булак, 2200м	п. Мин-Куш, 2200м	P
Иммуноглобулины, г/л: IgA	$1,66 \pm 0,024$	$1,49 \pm 0,035$	$< 0,01$
IgM	$1,66 \pm 0,021$	$1,29 \pm 0,024$	$< 0,001$
IgG	$12,9 \pm 0,7$	$9,93 \pm 0,21$	$< 0,01$
Циркулирующие иммунные комплексы, %	$112,2 \pm 2,2$	$116,4 \pm 2,6$	$> 0,05$

Функциональная активность лейкоцитов, судя по основным показателям фагоцитоза (кислородозависимым и кислородонезависимым), у жителей п. Мин-Куш была пониженной: фагоцитарный индекс $40,1 \pm 0,88$ %, фагоцитарное число $4,6 \pm 0,21$ усл.ед. (табл. 3.15). Эти сниженные значения показателей по сравнению с контрольным районом достоверны ($P < 0,001$). Также было отмечено существенное снижение индекса активации нейтрофилов и числа клеток, содержащих включения диформаза.

Существенно не отличаются у изучаемых групп населения только показатели индекса пролиферации и дифференцировки моноцитов. Мы обнаружили дисфункцию метаболизма иммунных клеток с преобладанием кислородозависимых факторов микробицидности системы. Все это свидетельствует о нарушениях фагоцитарного звена клеточных факторов неспецифической защиты и может быть обозначено как синдром гипорезистентности.

Таблица 3.15. - Показатели неспецифического механизма защиты у жителей техногенной зоны горной местности

Показатели	с.Талды-Булак, 2200м (контрольная группа)	п. Мин-Куш, 2200м (основная группа)
Фагоцитарный индекс, %	57,4±0,76	40,1±0,88***
Фагоцитарное число, усл.ед.	11,6±0,67	4,6±0,21*
Показатель активных нейтрофилов %	6,5±0,23	5,8±0,23*
Индекс активации нейтрофилов, усл.ед	0,081±0,004	0,062±0,002***
Комплемент, гем.ед.	60,0±2,3	47,8±3,3**
Лизоцим, %	38,1±0,81	32,4±0,90**
Индекс пролиферации моноцитов	0,54±0,009	0,43±0,009***
Индекс дифференцировки моноцитов	0,45±0,006	0,44±0,006

Примечание: *- P<0,05 при сравнении с контролем; ** - P<0,01 при сравнении с контролем; *** - P<0,001 при сравнении с контролем.

При анализе гуморального звена естественного иммунитета у жителей п. Мин-Куш выявлено пониженное значение комплементарной активности сыворотки крови 47,8±3,3 гем.ед. против 60,0±2,3 гем.ед.

Показатели лизоцимной активности сыворотки крови в этой группе также были снижены (32,01±0,90 %) по сравнению с контрольной группой на 17,5 %. По-видимому, это происходит за счет уменьшения фагоцитарных реакций, поскольку источником синтеза сывороточного лизоцима являются лейкоциты.

Таким образом, проживание людей вблизи урановых хвостохранилищ, в сочетании с действием загрязнения среды обитания солями тяжелых металлов, приводит к стойкой иммунной супрессии у большинства обследованных лиц в условиях п. Мин-Куш. Все это свидетельствует о том, что у жителей техногенной местности происходит снижение иммунной защиты организма, что является фактором риска для развития заболевания.

Возрастная динамика иммунокомпетентных клеток у жителей техногенной зоны (п. Мин-Куш) характеризовалась угнетением клеточного иммунитета (табл.

3.16). Количество Т-лимфоцитов начинало снижаться уже с молодого возраста (16-31 лет).

Степень снижения в крови Т-лимфоцитов возрастала с увеличением возраста. Наименьшее их содержание оказалось у лиц 3 группы ($P < 0,001$). В-клеточные показатели иммунитета были статистически достоверно выше, чем у контрольных значений ($P < 0,01$) в возрасте от 16-31 года у жителей п. Мин-Куш. Возрастной дефицит развивался после 32 и более лет, чем такового у жителей с. Талды-Булак. Субпопуляционная структура Т-клеток периферической крови жителей п. Мин-Куш, по некоторым показателям, статистически достоверно отличается от лиц субпопуляционной структуры иммунокомпетентных клеток от с. Талды-Булак.

Таблица 3.16. – Сравнительная оценка параметров иммунокомпетентных клеток у жителей горной техногенной местности разного возраста с техногенным загрязнением внешней среды ($M \pm m$)

Показатель	Контингент	I группа n=19	II группа n=19	III группа n=17
Т-лимфоциты %	с.Талды-Булак п. Мин-Куш	34,0±1,26 32,6±0,48*	36,2±0,56 20,7±0,54*	31,4±1,0 20,5±0,39*
В-лимфоциты, %	с.Талды-Булак п. Мин-Куш	11,9±0,37 13,4±0,34*	14,7±0,51 11,6±0,43*	12,4±0,36 9,4±0,33*
Хелперные Т-лимфоциты, %	с.Талды-Булак п. Мин-Куш	22,0±0,34 20,4±0,36*	24,3±0,42 18,8±0,44*	17,4±0,4 14,4±0,52*
Цитотоксические Т-лимфоциты, %	с.Талды-Булак п. Мин-Куш	13,4±0,41 11,4±0,41*	14,4±0,32 10,7±0,39*	10,7±0,30 9,02±0,33*

Примечание: *- различия с контрольной группой статистически достоверны. Т-жители с. Талды-Булак (группа контроля n=122); М- жители п. Мин-Куш (основная группа n=55)

В возрасте от 16-31 года и более наблюдалось снижение в крови уровня Т-хелперов, соответственно возрасту в техногенной местности. Были выявлены достоверные различия ($P < 0,001$) во всех возрастных группах, по сравнению с контролем.

Возрастная динамика изменения содержания цитотоксических клеток, повышение Т-клеток начиналось с 16-31 года, но от 32-47 лет наблюдалось снижение в крови уровня Т-лимфоцитов. Эти факты указывают на дефицит Т-

лимфоцитов у жителей техногенной местности, в основном за счет снижения в общей циркуляции Т-хелперов. Видимо, снижение общего количества циркулирующих клеток, приводит к постепенному нарастанию недифференцированных «нулевых клеток».

Известно, что одним из наиболее важных функциональных характеристик нейтрофилов является их фагоцитарная активность. Установлено, что у жителей техногенной горной местности фагоцитарная активность нейтрофильных лейкоцитов крови колеблется в значительных пределах (табл. 3.17).

Таблица 3.17. – Фагоцитарная активность нейтрофильных гранулоцитов у людей разного возраста проживающего в горных районах экологического неблагополучия

Показатель	Контингент	I группа n=19	II группа n=19	III группа n=17
Фагоцитарный индекс, %	с.Талды-Булак п. Мин-Куш	56,6±1,2** 43,0±0,36	57,4±1,2** 39,4±0,42	40,0±1,3** 30,6±0,40
Ф.Ч, усл. ед.	с.Талды-Булак п. Мин-Куш	4,5±0,2 4,8±0,07	4,0±0,31 4,4±0,09	4,2±0,25** 3,4±0,07
ПАН, %	с.Талды-Булак п. Мин-Куш	7,5±0,32* 6,0±0,3	7,8±0,30* 6,2±0,28	7,7±0,33** 5,5±0,2
ИАН, усл. ед.	с.Талды-Булак п. Мин-Куш	0,066±0,003 0,064±0,003	0,066±0,005 0,058±0,004	0,060±0,0021* 0,050±0,0035

Примечание: *- статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой (P<0,05).

Степень снижения в крови Т-лимфоцитов возрастала с увеличением возраста. Наименьшее их содержание оказалось у лиц 3 группы (P<0,001). В-клеточные показатели иммунитета были статистически достоверно выше, чем у контрольных значений (P<0,01) в возрасте от 16-31 года у жителей п. Мин-Куш. Возрастной дефицит развивался после 32 и более лет, чем такового у жителей с. Талды-Булак. Субпопуляционная структура Т-клеток периферической крови жителей п. Мин-Куш, по некоторым показателям, статистически достоверно отличается от лиц субпопуляционной структуры иммунокомпетентных клеток от с. Талды-Булак.

В возрасте от 16-31 года и более наблюдалось снижение в крови уровня Т-хелперов, соответственно возрасту в техногенной местности. Были выявлены достоверные различия ($P < 0,001$) во всех возрастных группах, по сравнению с контролем.

Во всех возрастных группах фагоцитарный индекс был заметно ниже, чем в контрольной группе обследованных ($P < 0,01$). В основных группах величина фагоцитарного числа, характеризующая эффекторные способности фагоцитов, снижается уже в возрасте от 16-63 лет. С возрастом показатели НСТ-теста были также резко снижены: поглотительная способность нейтрофилов, внутриклеточный кислородозависимый метаболизм. В возрасте от 48-63 лет становилось меньше клеток с диформазиновыми отложениями.

Следовательно, у жителей техногенной зоны расположенные в горной местности с возрастом происходят более существенные снижения процесса фагоцитоза по сравнению с контрольной группой, снижение поглощения и киллинга микробов приводит к ограничению их участия в противоинфекционной защите.

У жителей п. Мин-Куш в возрасте от 32-47 лет уровень IgA были в среднем ниже на 13% ($1,50 \pm 0,024$ г/л против $1,70 \pm 0,023$ г/л и в возрасте от 46-65 лет выявлены изменения снижения на 19,6% ($P < 0,01$), (Табл. 3.18). Аналогичные изменения зарегистрированы и в отношении IgM в возрасте от 32-47 лет, на 14% и 48-63 лет на 11,6% соответственно. Для основного района более низкие концентрации сывороточных иммуноглобулинов G отмечены начиная в возрасте 32 и более лет, чем у лиц контрольной группы ($P < 0,01$). Известно, что снижение IgA приводит к развитию клинических проявлений инфекции, что больше всего выявлено у обследованных лиц п. Мин-Куш. С данных позиций факт, что с возрастом число циркулирующих иммунных комплексов увеличивается, подтверждает избыток антигенов, т.е. организм недостаточно утилизирует чужеродные антигены и продукты их жизнедеятельности, на фоне дефицита синтеза концентрации иммуноглобулинов. Однозначным является и то, что

Таблица 3.18. – Возрастная особенность содержание в крови сывороточных иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов у лиц, проживающих на территории горной местности п.Мин-Куш (M±m)

Показатель	Контингент	I группа	II группа	III группа
Иммуноглобулины г/л: Ig A	с.Талды-Булак п. Мин-Куш	1,66±0,06 1,80±0,04	1,1,42±0,066* 1,50±0,024	1,30±0,05* 1,32±0,028
Ig M	с.Талды-Булак п. Мин-Куш	1,48±0,05 1,62±0,028	1,30±0,004* 1,26±0,031	1,16±0,04* 1,02±0,03
Ig G	с.Талды-Булак п. Мин-Куш	9,7±0,3 9,4±0,21	8,7±0,42* 10,3±0,17	7,5±0,38 7,1±0,23
Циркулирующие иммунные комплексы, %	с.Талды-Булак п. Мин-Куш	102,0±2,1 106,4±3,70	107,5±1,4* 109,6±2,36	109,5±2,1* 107,0±2,76

Примечание: *- статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой (P<0,05).

увеличение возраста сопровождается снижением в сыворотке крови уровней IgM, IgG, IgA, т.е. уменьшением первичного гуморального ответа.

Уровень комплементарной активности сыворотки крови у лиц, проживающих в техногенной зоне, заметно ниже в возрастных группах 16-31 и 47-63 лет, чем у жителей таких же групп контрольного района (рис. 3.4.).

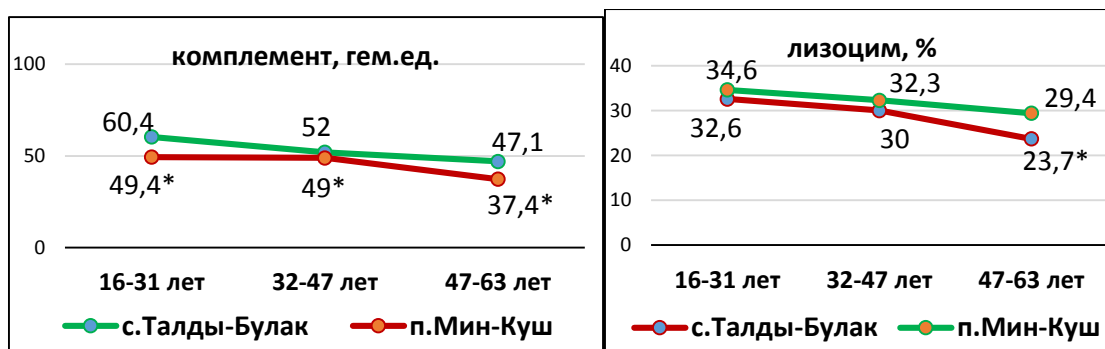


Рисунок 3.4 - Динамика показателей активности комплемента и лизоцима в зависимости от возраста с. Талды-Булак и п. Мин-Куш.

Уровень лизоцима у жителей п. Мин-Куш (основного района) плавно и неуклонно снижается с возрастом.

Обнаруженные отличия иммунной реактивности у жителей техногенной зоны горной местности, трех возрастных групп, статистически достоверно отличились от показателей иммунограммы контрольного региона (табл.3.19).

Таблица 3.19. - Влияние экологически неблагоприятной среды на иммунную реактивность жителей горной местности, изменяющийся к определенному возрасту (п. Мин-Куш и с. Талды-Булак)

Показателей единица измерения	I группа	II группа	III группа
Процент	CD3+,↓;CD4+,↓; CD8+,↓; CD20+,↓; ФИ, ↓; ПАН, ↓.	CD3+,↓;CD4+,↓; CD8+,↓; CD20+,↓; ФИ,↓; ПАН,↓; ЦИК,↑.	CD3+,↓;CD4+,↓; CD8+,↓; CD20+,↓; ФИ,↓; ФЧ,↓; ПАН,↓; ЦИК,↑.
Число	Комплемент, ↓.	IgA,↓; IgM,↓; IgG↓.	ИАН,↓; IgA,↓; IgM,↓; IgG↓.

Примечание: ↓ - понижение ($P < 0,05$), ↑ - повышение ($P < 0,05$), по сравнению с контролем.

Обобщая особенности иммунограммы, выявленные у жителей техногенной зоны (п. Мин-Куш) по сравнению с соответствующими возрастными группами с. Талды-Булак, в первой группе отмечено снижение количества Т-лимфоцитов (CD3+), хелперных Т-лимфоцитов (CD4+), цитотоксических Т-лимфоцитов, фагоцитарного индекса и активности комплемента.

При сопоставлении полученных данных, показателей иммунной реактивности в возрасте 16-31 (I группа) выявление изменения 7 показателей из 12ти изученных, в то время как во II группе (32-47 лет) изменений было больше – 10 показателей из 12 параметров. Изменения в иммунной системе в III группе (48-63 лет) характеризовались снижением уже в 11ти из 12ти определяемых параметров, практически повышается только циркулирующий иммунный комплекс.

По методике, разработанной в Институте иммунологии Минздрава России и рекомендованной Всесоюзной проблемной комиссией «Эпидемиология иммунодефицитов и оценка иммунного статуса» (Петров Р.В., Орадовская И.В.,

1987) мы выделили из числа обследованных лиц группы риска и иммунодефицита.

Из рисунка 3.5. видно, что по тестам иммунологического обследования 1-го и 2-го уровня 45,2% обследованных жителей п. Мин-Куш составили группу риска и 6,8% группу иммунодефицита, соответственно в контрольной группе – 9,9% и 3,2% лиц.

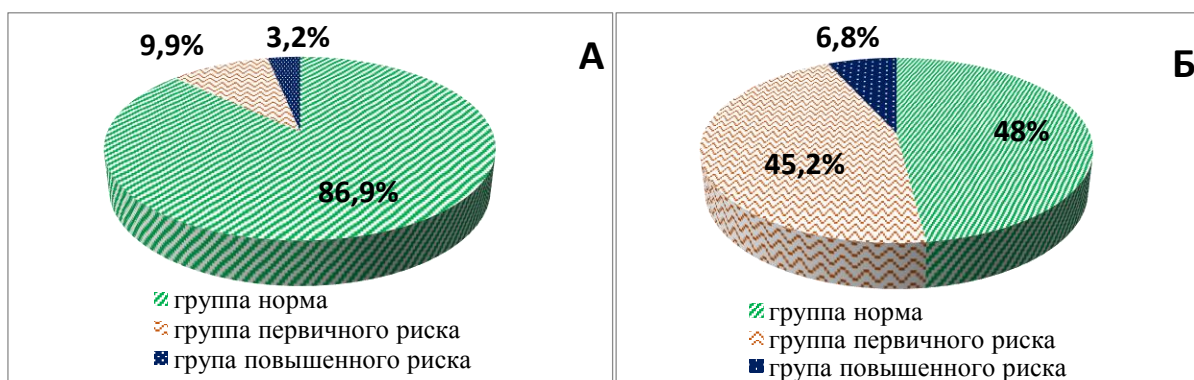


Рисунок 3.5 - Группа риска и группа иммунодефицита у лиц, проживающих в экологически благополучной (с. Таш-Добо) и неблагополучной (п. Мин-Куш) горных районов.
А – с. Таш-Добо, Б – п. Мин-Куш.

Таким образом, жители п. Мин-Куш подвергающиеся техногенному воздействию, входят в группы первичного риска и иммунного дефицита, что составляет высокий процент (45,2% и 6,8%).

Как видно из таблицы 3.20, частота встречаемости лиц с клиническими признаками иммунной недостаточности среди жителей п. Мин-Куш составила 51,6%. Данный показатель был более чем в 3,4 раза выше такового среди контрольного населения с. Таш-Добо.

Совершенно естественно, что среди жителей техногенной зоны частота встречаемости иммунной недостаточности выше, чем в целой популяции благополучной местности. Во всех случаях у жителей техногенной зоны наиболее часто встречался: инфекционный синдром – 51,6%, на втором – аутоиммунный синдром (17,9%), на третьем – аллергический синдром (15,1%) и на четвертом месте лимфопролиферативный синдром (3,3%). Повышение частоты обнаружения аллергического синдрома имело место у жителей предгорья, а инфекционный и лимфопролиферативный у жителей п. Мин-Куш.

Таблица 3.20. – Распространенность иммунопатологического синдрома среди жителей с. Таш-Добо Чуйской долины и п. Мин-Куш Джумгалского района

Обследуемая популяция	n	Частота встречаемости лиц с клиническими проявлениями ИН	Количество лиц с иммунозависимой патологией			
			Инфекционный	Аллергический	Аутоиммунный	Лимфо-пролиферативный
Жители с.Таш-Добо	953	143 15,0%	75 52,4%	42 29,2%	24 17%	2 1,4%
Жители п.Мин-Куш	475	245 51,6%	156 63,7%	37 15,1%	44 17,9%	8 3,3%

В группу с инфекционным синдромом включали больных с часто повторяющимися, непрерывно текущими рецидивирующими и хроническими заболеваниями бактериальной этиологии (кожи и подкожной клетчатки, слизистых оболочек, лимфатической системы, органов дыхания, мочевыводящей системы и др.).

Аллергический синдром диагностировали при наличии атопического дерматита, экземы, нейродерматита, диатеза, атопической бронхиальной астмы, рецидивирующего астматического бронхита, на фоне высокой чувствительности к ОРВИ и др.

В группу с аутоиммунным синдромом включали больных с клиническими проявлениями нарушений аутоиммунитета от легких до генерализованных форм (ревматоидный артрит, склеродермия, дерматомиозит, сахарный диабет 1 типа. Иммунопролиферативный синдром (лимфомы, лимфосаркомы, острые и хронические лейкозы, лимфогранулематоз) (Петров Р.В. и соавт., 1992).

Таким образом, проведенные исследования выявили значительное уменьшение активности иммунокомпонентных клеток и неспецифических факторов защиты у лиц, проживающих на горных территориях с неблагоприятными климато-географическими воздействиями. Более того

вследствие инволюционных процессов, особенно, в пожилом и старческом возрасте, повышен риск развития инфекционных, аутоиммунных и злокачественных заболеваний.

ГЛАВА 4 - ВОЗРАСТНЫЕ ОЦЕНКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОЙ РЕАКТИВНОСТИ У ЖИТЕЛЕЙ ГОРНЫХ РЕГИОНОВ КЫРГЫЗСТАНА

Изучение неблагоприятного влияния горных факторов окружающей среды на организм человека является одной из важнейших проблем современной медико-биологической науки. Она включает в себя оценку степени повреждения отдельных физиологических систем, определение изменяющихся межсистемных функциональных связей, теоретическое обоснование формирования адаптивных и защитных приспособительных реакций, разработку теоретических и прикладных рекомендаций по обеспечению нормального жизнеобеспечения в условиях постоянно изменяющейся среды обитания. Особенное значение эти вопросы приобретают для Республики, где в последнее время очень интенсивно осваиваются средне и высокогорные районы, в которых разворачивается сеть крупных промышленности, особенно золотодобывающие отрасли и сельское хозяйство.

В настоящее время, полагают, что одним из важнейших показателей состояния организма постоянных жителей горных районов является определение основных параметров иммунитета и естественной резистентности с целью введения так называемых регионарных возрастных норм.

Низкое атмосферное давление, резкие смены температуры и влажность воздуха, высокая ионизация воздуха и его сухость горного климата являются потенциально стрессорными факторами, т.е. речь идет об интегральном влиянии горного климата при ведущем значении низкого парциального давления кислорода.

Одним из важных аспектов в этих исследованиях является определение у постоянных жителей горных районов основных параметров иммунного статуса и естественной резистентности организма с целью введения так называемых регионарных возрастных норм Республики. Изучение иммунной реактивности у постоянных жителей гор носили скрининговый характер, без учета возрастных норм исследований. В этом аспекте становятся актуальными изучение

возрастных региональных нормативных показателей иммунного статуса у людей, проживающих в различных климато-географических условиях. Все исследуемые согласно общепринятой классификации были разделены на 3 возрастные группы (1 группа с 16 до 31 года, 2 группа с 32 до 47 лет и 3 группа с 48-63 лет).

Изучена иммунологическая реактивность у лиц проживающих в условиях среднегорья (с. Суусамыр, 2200м над ур.м.), высокогорья (с. Ак-Кыя, 2800м над ур.м) и для контроля исследована, иммунологическая реактивность у лиц того же возраста, проживающих в условиях предгорья - с. Кок-Добо (700м над ур.м.) и с. Таш-Добо (930м над ур.м.).

4.1. Содержание селена в воде, почвенно–растительном покрове и сыворотке крови у жителей горной местности

Природно-географические особенности Центрального Тянь-Шаня весьма разнообразны. Здесь имеются определенные местности, где почва и растения по содержанию в них некоторых макро- и микроэлементов, а также по их количественному соотношению не всегда удовлетворяют потребности человека и животных в обеспечении нормального обмена веществ. В рассматриваемом аспекте, одним из наиболее малоизученных и парадоксальных микроэлементов является селен (Se), который проявляет как токсические, так и эссенциальные свойства (Решетник Л.А., 2001; Скальный А.В., 2004; Enkhsuren E.A. et al., 2012). В то же время, проблема дефицита Se в организме человека с каждым годом обретает все большую актуальность, поскольку в разных социальных и возрастных группах населения горных регионов Центрального Тянь-Шаня выявляется это явление. Имеются данные, свидетельствующие от том, что недостаток Se приводит к снижению иммунной реактивности. Кроме того, при дефиците Se в организме развивается оксидативный стресс и симптомы гипотиреозидизма, что ведет к нарушению практически всех видов обмена веществ и развитию тяжелых патологических состояний (Жетписбаева Х.С., 2008; Кохан С.Т., 2012).

Нами установлены особенности селенового статуса у жителей различных горных высот. По сравнению с показателями жителей низкогорья и среднегорья у жителей высокогорья отмечено пониженное содержание Se в сыворотке крови ($P < 0,01$). Известно, что средняя концентрация селена в норме в сыворотке крови у жителей России приближается к 0,1 мкг/мл (Голубкина Л.А, 2002; Krivosheeva E.M., 2012), что в целом несколько выше зафиксированного нами уровня Se для обследованных групп населения (0,085; 0,0779 и 0,064 мкг/мл, соответственно в низко-, средне- и высокогорье).

Статистически достоверное отличие в содержании селена в крови жителей с. Суусамыр и с. Ак-Кыя от контрольной группы свидетельствует о недостатке этого микроэлемента в среде обитания и пищевых продуктах, используемых жителями указанных районов (табл. 4.1). Кроме того, это явление может быть связано с тенденцией приуроченности Se-дефицитных провинций к зонам выхода кислых ранее изверженных горных пород.

Таблица 4.1. – Содержание селена сыворотке крови, в растительном покрове, в почве и воде в различных исследованных районах

Биологический объект	ПДК норма	с. Таш-Добо Аламудунский р-н	с. Суусамыр, Жайылский р-н	с. Ак-Кыя, Кочкорский р-н	Примечание
Сыворотка крови	100-300 мкг/л.	85,5 ± 1,3 мкг/л	77,85 ± 1,1* мкг/л	64,2 ± 1,3* мкг/л	Определение селена методом ICP-MS после микроволнового разложения
Растения	500-1000 мкг/кг	103,3 ± 3, 6 мкг/кг	50,6 ± 4,3* мкг/кг	44,1 ± 2,2* мкг/кг	Определение селена методом ICP-MS после микроволнового разложения
Почва	0-10 мг/кг	0,136 ± 0,0037 мг/кг	0,0726 ± 0,0066* мг/кг	0,061 ± 0,0048* мг/кг	Определение методом ICP-AES после водяной вытяжки
Вода	10 мкг/л	< 0,001 мг/мл	< 0,001 мг/мл	< 0,001 мг/мл	Определение селена методом ICP-MS.

Примечание: *- результат статистически достоверно отличается от данных, полученных в низкогорье (с. Таш-Добо), ($P < 0,05$).

В геохимическом аспекте и Суусамырская долина и район с. Ак-Кыя относятся к неблагоприятным в отношении содержания микроэлемента Se регионам, в отличие от района с. Таш-Добо, где проводились контрольные исследования. Обнаружена важная закономерность: с повышением уровня высотности дефицит этого микроэлемента усугубляется.

Таким образом, содержание Se в растениях и почве в среднегорье и высокогорье было практически вдвое ниже по сравнению с районом с. Таш-Добо, но без существенных различий концентрации Se в воде. Вероятно, это связано с тем, что почвообразующим элементом в Суусамырской и Кочкорской долинах являются вулканические породы, а в районе с. Таш-Добо – сланцы Мелового периода, формировавшиеся в условиях полуаридного и аридного климата, и в отличие от вулканических пород, богаты селеном (Дженбаев М.Дж., 1995). Эти регионы биосферы отличаются не только содержанием Se в растениях, но и степенью аккумуляции его другими организмами (Тамбиев А.Х, 2003).

4.2. Возрастные особенности иммунитета и естественной резистентности организма у постоянных жителей предгорья (с. Кок-Добо, 700м над ур.м.)

В условиях низкогорья у лиц в пожилом возрасте, по сравнению с молодыми отмечено значимое содержание CD3+ – Т-лимфоцитов, CD20+ – В-лимфоцитов (табл. 4.2).

Таблица 4.2. – Возрастные особенности содержания популяций и субпопуляций лимфоцитов у жителей с. Кок-Добо Манасского района в условиях низкогорья

Показатели	с. Кок-Добо Манасский район		
	I группа	II группа	III группа
Т-лимфоциты, %	50,0±1,4	46,2±1,3	42,3±1,2*
В-лимфоциты, %	15,7±0,62	15,5±0,48	13,0±0,54*
Хелперные Т-клетки, %	28,5±0,34	24,4±0,48*	21,5±0,76*
Цитотоксические Т-клетки, %	15,5±0,68	15,0±0,74	12,6±0,58*

Примечание: *- статистически значимые различия по сравнению с возрастом 16-31 (P<0,05).

У пожилых людей коррелирует снижение количества Т-хелперов с индукторами, возможно это косвенно свидетельствует об аутоиммунизации организма.

В данном случае обнаружены и возрастные особенности в уровнях IgA, IgM. Среднее содержание IgM уменьшалось только в возрасте 32-47 лет, но в других возрастных группах, уровни не выходили за пределы физиологических колебаний (табл. 4.3). Сдвиги в концентрации IgA и IgG имели аналогичную направленность, с значительным уменьшением в возрасте 48-63 лет.

Следовательно, проведенные исследования позволяют говорить, что у здорового населения низкогорья с возрастом происходит снижение содержания в сыворотке крови иммуноглобулинов основных классов.

Таблица 4.3. – Содержание основных классов иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов у лиц различного возраста в условиях низкогорья (M±m)

Показатели	Низкогорье с. Кок-Добо Манасский район		
	I группа n=23	II группа n=20	III группа n=19
Иммуноглобулин IgA, г/л	1,78±0,028	1,66±0,021*	1,48±0,023*
Иммуноглобулин IgM, г/л	1,60±0,029	1,54±0,024	1,50±0,025*
Иммуноглобулин IgG, г/л	10,7±0,14	9,9±0,12*	9,6±0,12*
Циркулирующие иммунные комплексы, %	86,4±1,3	91,4±1,1*	87,5±0,88

*- статистически значимые различия по сравнению с возрастом 16-31 (P<0,05).

У жителей низкогорья в возрасте от 32-47 лет наблюдались значимые повышения концентрации циркулирующих иммунных комплексов, что может быть связано с изменением функции фагоцитов.

Результаты изучения состояния естественных факторов защиты у постоянных жителей низкогорья представлены на рисунке 4.1. В сравнительной оценке у коренных жителей выявлен более низкий комплементарный титр в

возрасте 32 лет, чем в возрасте от 16-31 лет. Показано, что активность лизоцима сыворотки крови у обследуемых в возрасте от 32-47 лет повышается, а в возрасте от 48-63 лет уровень этого фермента снижается.

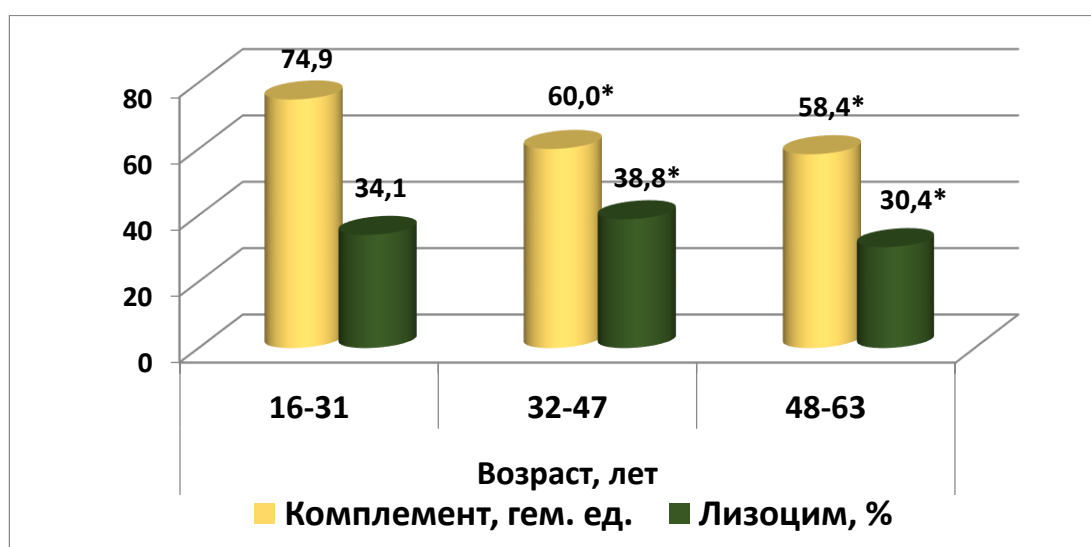


Рисунок 4.1 - Показатели неспецифической защиты у жителей различного возраста в условиях низкогорья.

В условиях низкогорья с возрастом (48-63 лет), отмечено снижение показателей фагоцитарного индекса. Что касается состояния кислородозависимой системы бактерицидности, тесно связанной с супероксидными радикалами, которую оценивают по НСТ-тесту, то можно сказать, что НСТ-тест, отражающий бактерицидную активность фагоцитирующих клеток, снижается начиная с 32 лет (табл. 4.4).

Таблица 4.4. – Возрастная оценка состояния фагоцитарной активности лейкоцитов у жителей в условиях низкогорья

Показатели	с. Кок-Добо Манасский район		
	I группа n=25	II группа n=21	III группа n=20
Фагоцитарный индекс, (%)	65,8±1,0	68,4±1,4	54,1±1,3*
Фагоцитарное число, (усл.ед.)	6,3±0,14	5,8±0,18	6,0±0,13
Показатель активных нейтрофилов, (%)	8,6±0,22	8,8±0,24	8,0±0,28
Индекс активация нейтрофилов, (усл.ед.)	0,10±0,0017	0,09±0,0015*	0,083±0,002*

Примечание: *- статистически значимые различия по сравнению с возрастом 16-31 (P<0,05).

Таким образом, при сравнительной оценке показателей иммунной реактивности у жителей низкогорной местности трех возрастных групп выявлены незначительные изменения до 47 лет, после 48 лет, по-видимому, они связаны с возрастом, в результате истощения резервных возможностей организма.

4.3. Возрастные особенности иммунной реактивности у жителей среднегорья (с. Суусамыр Жайылского района, 2200м над ур.м.)

В целом, в условиях среднегорья выявлен возрастной сниженный статус иммунной системы, по сравнению с условиями низкогорья. Так, содержание Т-лимфоцитов (СД 3+ - клеток) у людей в возрасте от 48-63 лет значимо ниже, чем в группе сравнения 16-31 лет. Эти показатели сохранялись на уровне нижней границы нормативных значений. Уровни содержания Т-хелперов и В-лимфоцитов у жителей среднегорья в возрасте от 32-47 лет повышены, с последующим снижением в возрасте от 48-63 лет, за пределы физиологических размахов, характерных для пожилых людей (табл. 4.5). СД8+ цитотоксические лимфоциты уменьшались на 23% по сравнению с жителями в возрасте 16-31 лет.

Таблица 4.5. – Показатели оценки Т- и В- звеньев иммунной системы у жителей различного возраста в условиях среднегорья

Показатели	I группа n=21	II группа n=16	III группа n=13
Т-лимфоциты, %	36,8±1,4	34,4±0,88	28,0±0,52*
В-лимфоциты, %	22,3±0,56	19,0±0,42*	15,2±0,36*
Хелперные Т-лимфоциты, %	21,3±0,49	17,6±0,32*	13,0±0,28*
Цитотоксические Т-лимфоциты, %	14,0±0,52	14,2±0,36	14,8±0,32*

Примечание: *- статистически значимые различия по сравнению с возрастом 16-31 (P<0,05).

У коренных жителей среднегорья отмечен широкий диапазон индивидуальных колебаний для каждого класса иммуноглобулинов.

Как следует из таблицы 4.6. у обследованных в возрасте от 32 и более лет обнаружено снижение синтеза иммуноглобулинов А, М, G. С увеличением возраста (48-63 лет) у жителей наблюдалось стойкое снижение в крови содержания иммуноглобулина G ($P<0,01$), что логически согласуется с изменениями содержания иммуноглобулинов, отражающими дисбаланс их синтеза.

Таблица 4.6. – Возрастные изменения специфического иммунитета у лиц, проживающих в условиях среднегорья

Показатели	I группа n=21	II группа n=16	III группа n=13
IgA, г/л	2,8±0,072	1,62±0,036*	1,54±0,039*
IgM, г/л	2,5±0,059	1,94±0,035*	1,66±0,030*
IgG, г/л	11,5±0,72	10,9±0,44	9,4±0,40*
ЦИК, %	104,0±2,3	106±1,8*	117,0±1,8

Примечание: *- статистически значимые различия по сравнению с возрастом 16-31 ($P<0,05$).

Содержание циркулирующих иммунных комплексов у жителей в возрасте от 32-47 лет повышалось.

У жителей среднегорья выявлено в возрасте от 48-63 лет подавление фагоцитарной активности нейтрофилов (фагоцитарного индекса) и тенденция к снижению кислородозависимого метаболизма активных нейтрофилов (индекса активации нейтрофилов) (табл. 4.7).

Таблица 4.7. – Показатели фагоцитарной реакции нейтрофилов периферической крови у жителей разного возраста в условиях среднегорья

Показатели	I группа n=21	II группа n=16	III группа n=13
Фагоцитарный индекс, %	47,4±0,72	43,5±0,76	40,2±0,66*
Фагоцитарное число, усл.ед.	5,4±0,36	5,2±0,29	4,6±0,28
ПАН, %	6,4±0,21	5,6±0,36	4,1±0,22
ИАН, усл.ед	0,060±0,004	0,061±0,0036	0,062±0,0032

Примечание: *- статистически значимые различия по сравнению с возрастом 16-31 год ($P<0,05$).

Установлены некоторые возрастные различия комплементарной активности сыворотки крови (рис. 4.2). произошло снижение уровня лизоцима в возрасте 32-47 и 48-63 лет, активность комплемента в возрасте 32 и более лет.

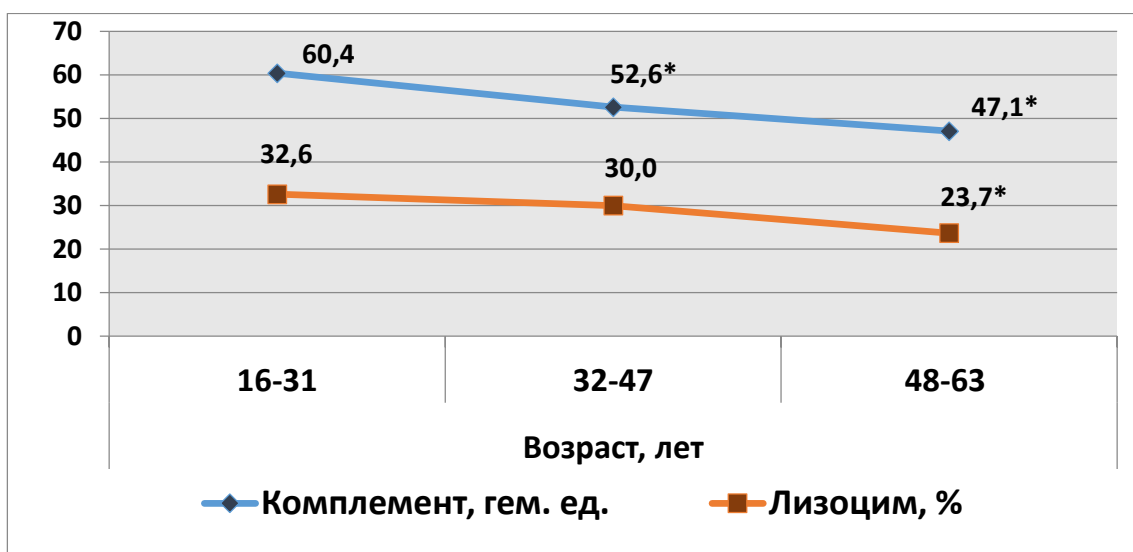


Рисунок 4.2 - Возрастные изменения естественного иммунитета у жителей, проживающих в условиях среднегорного климата.

4.4. Возрастные особенности иммунной реактивности у жителей высокогорья (с. Ак-Кыя Кочкорского района, 2800м над ур.м.)

Для жителей, начиная от 32 и более лет характерно прогрессирующее возрастное снижение количества Т-лимфоцитов и их хелперных субпопуляции Т-лимфоцитов, также существенное снижение В-лимфоцитов, несущих CD20+ антиген. В возрасте от 48-63 лет отмечено снижение удельного содержания в крови цитотоксических Т-клеток (CD8+) по сравнению с таковыми у жителей в более молодой группе (16-31 года) (табл. 4.8).

Исследования процесса фагоцитоза показали, что у жителей в возрасте от 32-47 лет наблюдается снижение в крови нейтрофилов и их функциональной активности. Резкое снижение количества фагоцитирующих нейтрофилов, их фагоцитарного числа отмечено в возрасте 48-63 лет. Известно, что исход фагоцитоза во многом зависит от состояния кислородозависимой системы бактерицидности, тесно связанной с супероксидными радикалами, которые

Таблица 4.8. – Параметры иммунного статуса и показателей фагоцитарной активности макрофагов у лиц различного возраста в условиях высокогорья

Показатели	I группа n=21	II группа n=16	III группа n=13
T-лимфоциты, %	42,0±0,34	37,5±0,28*	30,8±0,44*
B-лимфоциты, %	18,4±1,04	14,21±0,57*	11,0±0,48*
T-хелперные клетки, %	26,5±0,42	24,8±0,50*	17,2±0,58*
Цитотоксические клетки, %	14,4±0,44	16,3±0,80	11,3±0,28*
Фагоцитарный индекс, %	54,0±0,12	39,0±0,20*	37,0±0,48*
Фагоцитарное число, усл.ед.	6,0±0,24	5,8±0,31	4,4±0,22*
Показатели активных нейтрофилов, %	6,5±0,41	6,7±0,32	5,0±0,44*
Индекс активных нейтрофилов, усл.ед	0,07±0,003	0,07±0,004	0,05±0,004*

Примечание: *- статистически значимые различия по сравнению с возрастом 16-31 (P<0,05).

оцениваются по НСТ-тесту. Снижается активность общей циркуляции количества диформазаположительных нейтрофилов и кислородозависимых факторов микробицидности у пожилых людей (48-63лет), по сравнению с людьми (16-31 лет) жителей горной местности. Таким образом, фагоциты пожилых людей обладают низкой мобильностью и бактерицидным потенциалом, в результате чего снижается активность первичных этапов противoinфекционной агрессии.

К естественным защитным функциям организма относятся еще комплементарная и лизоцимная активность, которые включают в себя саморегулирующие неспецифические системы, сформировавшиеся в процессе эволюции. Их сопоставление показало, что естественная резистентность в организме у лиц в условиях горной местности в возрасте 32 и более лет, комплементарная активность сыворотки крови ниже, чем у жителей низкогорья в возрасте от 16-31 года (рис 4.3.).

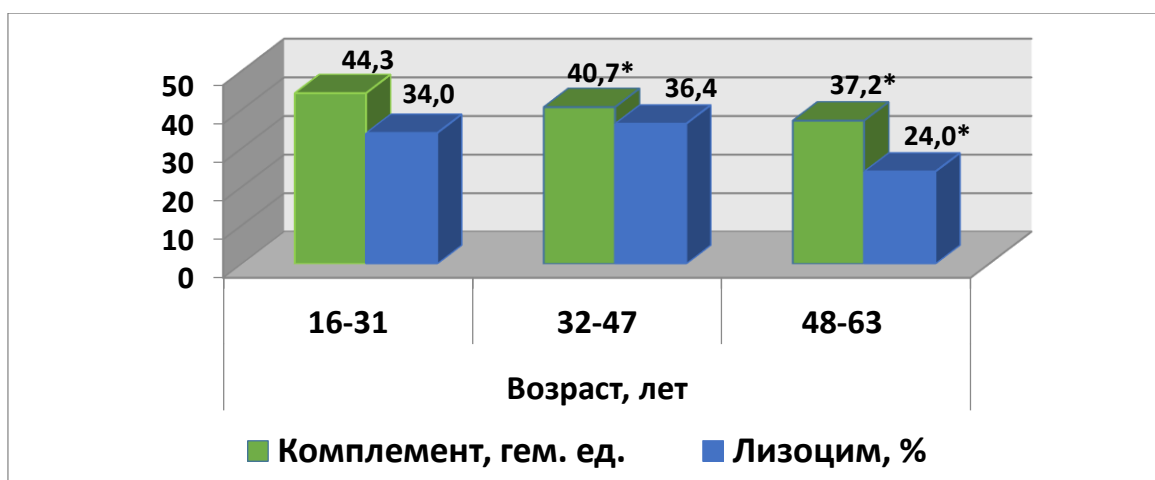


Рисунок 4.3 - Сравнение возрастных параметров гуморальных факторов неспецифической защиты у обследованных жителей, проживающих в условиях высокогорья

Активность фермента лизоцима сыворотки крови в возрасте от 32-47 лет слегка была повышена, но в возрасте от 48-63 лет титр лизоцима уменьшается.

У коренных жителей высокогорья в возрасте от 48-63 лет, существенно снижен синтез IgA, IgM и IgG, хотя в возрасте от 32-47 лет существенно не меняется, как и в возрасте от 16-31 года (табл. 4.9).

Таблица 4.9. – Возрастные изменения основных классов иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов у людей, проживающих в условиях высокогорья

Показатели	I группа n=21	II группа n=16	III группа n=13
IgA, г/л	1,54±0,029	1,50±0,020	1,42±0,018*
IgM, г/л	1,34±0,024	1,28±0,018	1,08±0,014*
IgG, г/л	9,2±0,24	8,5±0,26	7,4±0,24*
ЦИК, %	90,1±1,26	94,7±1,04*	104,0±0,98*

Примечание: *- статистически значимые различия по сравнению с возрастом 16-31 лет (P<0,05).

Выявлено, что уровень циркулирующих иммунных комплексов сыворотки крови в возрасте от 32 и более лет у жителей высокогорья был значимо выше, чем в возрасте от 16-31 года, что, возможно, связано с неполноценностью поглотительной функции микро- и макрофагов.

4.5. Распространенность иммунопатологических синдромов среди жителей низко-и высокогорья

Возрастной иммунодефицит характеризуется рядом признаков и синдромов, свойственных другим типам вторичных иммунодефицитов. Согласно классификации ВОЗ среди вторичных иммунодефицитных состояний у человека выделяют 4 основных клинических синдрома: инфекционный, аллергический, аутоиммунный и иммунопролиферативный. Люди пожилого и старческого возраста горной местности в большей степени имеют инфекционный и аутоиммунный синдромы, а в меньшей степени аллергический синдром (Петров Р.В. и соавт., 1987).

Как видно из таблицы 4.10, частота встречаемости лиц с клиническими признаками иммунной недостаточности среди жителей с. Ак-Кыя составила 34,2%. Данный показатель был более чем в 3,4 раза выше такового среди контрольного населения с. Таш-Добо. Основные проявления инфекционного синдрома: хронические неспецифические заболевания легких, (бронхиты, пневмонии) и острые респираторно-вирусные.

Таблица 4.10. – Количество лиц с иммунопатологическим синдромом среди жителей с. Таш-Добо Чуйской долины и с. Ак-Кыя Кочкорского района

Обследуемая популяция	n	Частота встречаемости лиц с клиническими проявлениями ИН	Количество лиц с иммунозависимой патологией			
			Инфекционный	Аллергический	Аутоиммунный	Лимфо-пролиферативный
Жители с.Таш-Добо	953	143 15,0%	75 52,4%	42 29,2%	24 17%	2 1,4%
Жители с.Ак-Кыя	1121	384 34,2%	224 58,4%	74 19,2%	79 20,5%	7 1,9%

Таким образом, клинические проявления возрастного иммунодефицита заключаются в чувствительности к инфекционным заболеваниям, вирусным, бактериальным и другим инфекциям, к онкологическим заболеваниям, в повышении числа случаев аутоиммунных нарушений на фоне увеличения количества аутоантител и снижения продукции антител к чужеродным антигенам.

ГЛАВА 5. ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИММУННОЙ РЕАКТИВНОСТИ У ПРИШЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ГОР, МИГРИРУЮЩЕГО В НИЗКОГОРЬЕ

В силу малочисленности коренного населения высокогорья приток производительных сил в город происходит в основном за счет миграции населения из других регионов. Приспособление представителей мигрирующих популяций к жизни в новых условиях среды с общебиологических позиций является адаптационным процессом со всеми присущими ему физиологическими и патологическими изменениями организма человека (Коляда Т.И. и соавт., 1995; Голубева Н.В., 2007).

Превышение требований среды к адаптационным возможностям организма приводит к развитию различных дисфункций, включая предпатологию и патологию. При этом иммунная система одна из самых чувствительных систем организма к воздействию различных факторов среды (Черешнев В.А. и соавт., 2002; Хаитов Р.М., 2009).

Исследования иммунного статуса у пришлого трудоспособного населения различного возраста из высокогорной местности в условиях низкогорья могут дать ценную информацию о характере изменений иммунной реактивности и возникновения патологических синдромов.

Для объективной характеристики изменений иммунитета, связанных с миграцией, необходима оценка биологического возраста, путем сравнения индивидуальных величин маркерных структур и параметров старения, со средними значениями характерными для данной популяции, что дает возможность определить, в какой степени иммунный статус данного индивидуума соответствует популяционному эталону.

Оценка изменений иммунной системы у коренных жителей высокогорья различного возраста при перемещении в условия низкогорья и при деадаптации различной продолжительности адаптации не изучена. Отсутствие

вышеуказанных данных определило необходимость проведения данных исследований.

В связи с этим, целью данного раздела работы явилось изучение функциональных изменений иммунной системы и естественной резистентности у жителей горных местностей, в зависимости от стажа проживания в условиях низкогорья.

В соответствии с поставленной целью решалась следующая задача:

- изучить показателей иммунной реактивности у жителей горных районов при перемещении их в условия низкогорья в различные сроки постадаптации (1, 4 и 10 лет).

Анализ содержания Т-лимфоцитов в крови у мигрирующих из высокогорья показал, что год проживания в низкогорье характеризовалось достоверным снижением, отмечается неполноценность хелперной субпопуляции Т-лимфоцитов со снижением субпопуляции цитотоксических Т-клеток (табл. 5.1).

Таблица 5.1. - Изменение клеточного иммунитета у постоянных жителей высокогорья при перемещении в низкогорье

Продолжительность пребывания в низкогорье, лет	П О К А З А Т Е Л И			
	Т-лимфоциты, (СД3+),%	В-лимфоциты, (СД20+),%	Хелперные Т-лимфоциты (СД4+),%	Цитотоксические Т-лимфоциты (СД8+),%
Постоянные жители высокогорья	42,6±1,1 [°]	16,0±0,9 [°]	32,4±1,7	19,8±0,6 [°]
1 год	29,2±1,3* [°]	24,2±1,0*	20,8±0,9* [°]	15,2±0,7*
4 года	35,4±1,07* [°]	17,8±1,1	24,6±1,1* [°]	20,8±1,4 [°]
10 лет	44,0±1,8 [°]	16,9±1,2 [°]	27,5±1,6*	16,4±0,9
Постоянные жители г.Бишкек,760м	59,0±2,2	22,2±2,1	31,3±1,8	16,2±0,44

Примечание: * - разница статистически достоверна (P<0,05) при сравнении с показателями постоянных жителей с высокогорья; [°] - данные статистически достоверно отличаются при сравнении с показателями постоянных жителей низкогорья.

При после адаптации к низкогорью в течение 4-х лет произошло снижение числа CD3+ лимфоцитов периферической крови и отношения CD4+/CD8+, причем, в одних случаях это связано с уменьшением субпопуляции CD4+-клеток, а в других – с тенденцией повышения CD8+-клеток.

Достаточно продолжительное проживание в условиях низкогорья (10 лет) происходит восстановление относительного содержания Т-лимфоцитов, и практически полное восстановление цитотоксических Т-лимфоцитов, однако хелперная функция Т-лимфоцитов остаётся сниженной. Активность иммунокомпетентных клеток и, в частности Т-клеток, а также субпопуляции хелперных Т- лимфоцитов, наблюдавшееся в раннем периоде постадаптации (от 1 года до 4-х лет), сопровождалось уменьшением клеточных рецепторов, что является признаком неустойчивости организма к инфекционным агентам. Эти данные могут свидетельствовать о нарушении Т-системы иммунитета у жителей гор в разное время проживания в низкогорной местности (табл. 5.2).

Таблица 5.2. - Характеристика иммунного статуса у постоянных жителей высокогорья при перемещении в низкогорье

Продолжительность пребывания в низкогорье, лет	П О К А З А Т Е Л И			
	Иммуноглобулины, г/л			Циркулирующие иммунные комплексы, %
	Ig A	Ig M	Ig G	
Постоянные жители высокогорья	1,64±0,028 °	1,49±0,035°	10,68±0,24	92,6±1,2°
1 год	1,86±0,022*	1,71±0,020*	11,58±0,23*	104,5±1,4*°
4 года	1,64±0,03°	1,31±0,024*°	11,2±0,023*	99,7±1,3*°
10 лет	1,69±0,040°	1,65±0,028	10,9±0,034	98,4±1,1*°
Постоянные жители г.Бишкек, 760м	1,99±0,061	1,64±0,025	11,0±0,025	86,6±1,7

Примечание: * - разница статистически достоверна (P<0,05) при сравнении с показателями постоянных жителей с высокогорья; ° - данные статистически достоверно отличаются при сравнении с показателями постоянных жителей низкогорья.

В гуморальном звене иммунитета, наблюдались разнонаправленные процессы – снижение или повышение количества В-клеток, усиление их способности к пролиферации. Количество В-лимфоцитов (CD22+) в первый год

приезда в низкогорную местность было выше на 38,75%, чем в контрольной группе. В дальнейшем отмечалось постепенное снижение данного показателя и приближение его к соответствующему показателю местных жителей высокогорья ($P > 0,05$). Оценивая изменения содержания в сыворотке крови иммуноглобулинов, можно было констатировать, что оно претерпевало разнонаправленные изменения. Так, уровень основных классов иммуноглобулинов был выше после 1го года пребывания в низкогорье, но после 4-х лет концентрация IgM была ниже, тогда как концентрация IgG выше, чем у жителей высокогорья.

Следует подчеркнуть, что через 10 лет после приезда в низкогорье биосинтетическая активность IgM оставалась повышенной, на что указывает гипериммуноглобулинемия.

Постадаптация к условиям низкогорья сопровождается существенными изменениями со стороны факторов естественного иммунитета. В 1-й и 4-й годы после приезда на равнину наблюдалось снижение фагоцитарных показателей микрофагов, характеризующих фазу поглощения и переваривания (табл.5.3). В этот период отмечена сниженная литическая активность комплемента и сывороточного лизоцима, что было обусловлено накоплением в крови антител и уменьшением фагоцитарных реакций, поскольку источником сывороточного лизоцима являются лейкоциты.

Антимикробный потенциал функциональной активности нейтрофилов по НСТ-тесту – характеризовался резким «взрывом», регистрируемым в 1-й и 4-й год, что свидетельствовало о максимальном напряжении фагоцитарной активности клеток. После 10-ти лет проживания в низкогорье зарегистрировано преимущественное увеличение активности комплемента, и лизоцима, сопровождающееся увеличением процента активных лейкоцитов и их поглотительной способности, но без существенного изменения количества диформаза положительных клеток, а также показатели индекса активации нейтрофилов.

Таблица 5.3. - Изменение естественной резистентности у постоянных жителей высокогорья при перемещении в низкогорье

Продолжительность пребывания в низкогорье, лет	П О К А З А Т Е Л И					
	Комплемент, гем.ед.	Лизоцим, %	Фагоцитарная активность лейкоцитов		НСТ – тест	
			фагоцитарный индекс, %	фагоцитарное число, усл.ед.	показатель активных нейтрофилов, %	индекс активации нейтрофилов, усл.ед
Постоянные жители высокогорья	40,8±1,70 °	29,0±1,07°	40,4±0,80°	5,4±0,2°	6,5±0,4°	0,06±0,0043°
1 год	32,4±1,62*°	26,4±0,60°	34,5±0,46*°	3,9±0,3*°	7,8±0,3*	0,08±0,0048*°
4 года	33,6±1,24*°	29,7±0,48*°	37,2±0,58*°	5,6±0,4°	8,1±0,4*	0,07±0,0052°
10 лет	48,6±1,4*°	38,5±0,28*°	48,9±0,66*	8,3±0,66*	7,6±0,40°	0,06±0,0044°
Постоянные жители г.Бишкек, 760м	56,7±2,7	52,7±1,48	52,0±2,2	8,5±0,6	8,6±0,26	0,1±0,0046

Примечание: * - разница статистически достоверна (P<0,05) при сравнении с показателями постоянных жителей с высокогорья; ° - данные статистически достоверно отличаются при сравнении с показателями постоянных жителей низкогорья.

Полученные данные свидетельствуют о том, что функционирование иммунной системы (по большинству показателей) при перемещении из высокогорья зависит от длительности пребывания в низкогорье.

В целом, приведенные данные говорят том, что при после адаптации к низкогорью имеет место частичная нормализация нарушенных функций, до уровней, характерных для высокогорных жителей, но не достигающих величин, свойственных местным жителям (г. Бишкек), что является признаком своеобразия адаптации организма приезжих к новым климатическим условиям (см. табл. 5.1, 5.2). Норма гуморальных и клеточных факторов иммунитета у горцев, по сравнению с постоянными жителями низкогорья, существенно снижена.

Выявленные особенности функционирования иммунной системы при миграции в низкогорье расцениваются нами как адаптивные, направленные на компенсацию непривычных воздействий климато-экологических и социальных факторов окружающей среды. Не исключено, что подобная динамика показателей представляет собой разновидность защитной реакции организма на воздействия извне. Известно, что постоянное проживание в высокогорье приводит к относительному снижению способности организма к иммунологической адаптивности, что повышает заболеваемость коренных жителей гор, когда они попадают в среду богатую микроорганизмами (Бейкер П. с соавт., 1981). Однако в последнем случае гораздо выше вероятность дизадаптации иммунной системы, вследствие активного прессинга ксенобиотических факторов. Развивающиеся в данных условиях вторичные иммунодефицитные состояния, в свою очередь, обуславливают высокую заболеваемость.

Видимо, именно по этой причине среди мигрантов распространены заболевания в основном инфекционного происхождения: простудные, вирусные и аллергические, а также хронизация воспалительных процессов. Полученные данные являются основой для осуществления дифференцированной, в

зависимости от сроков спуска с гор, коррекции иммунного статуса, и тем самым обеспечивать сохранение здоровья мигрантов.

На основании средних значений параметров иммунной реактивности пришлого населения горцев, по сравнению с соответствующими величинами у здорового населения с. Бишкек, условно принятыми за низкогорную норму, установлено повышение показателей специфического иммунитета (В-лимфоцитов) и супрессия лимфоцитарного и неспецифического факторов защиты (рис.5.1).

СД20+↑, ЦИК↑

СД3+↓, ХТЛ↓, ФИ↓, ФЧ↓, К↓, Л↓

Рис.5.1 - Сравнительная оценка иммунологической реактивности у горцев после их перемещение в условиях низкогорья через 10 лет

Примечание: СД3+ – Т-лимфоциты, СД20+ – В-лимфоциты, ХТЛ – хелперные Т-лимфоциты (СД4+), %; ЦТЛ – цитотоксические Т-лимфоциты (СД8+), %; ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы, ФИ – фагоцитарный индекс, ФЧ – фагоцитарное число, усл. ед; К – комплемент, гем ед., Л – лизоцим, %.

Для пришлых жителей высокогорья характерно уменьшение относительного числа Т-лимфоцитов (СД5+), хелперных Т-лимфоцитов (СД4+), фагоцитарной активности лейкоцитов, уровня сывороточной активности комплемента, лизоцима и увеличение циркулирующих иммунных комплексов.

Оценка иммунной реактивности у обследованных лиц через год после перемещения в условиях низкогорья (г. Бишкек), показало значимое снижение количества Т-лимфоцитов (СД3+), хелперных Т-лимфоцитов (СД4+) и значимое повышение активности В-лимфоцитов в возрасте от 16-31 года (табл. 5.4).

В возрасте от 32-47 лет также установлено, что у обследованных лиц происходит значимое снижение количество Т-лимфоцитов (СД3+) на 53,2% ($P<0,001$) и повышение цитотоксических Т-лимфоцитов (СД8+) на 12,5% ($P<0,01$) по сравнению с контрольной группой низкогорья.

Таблица 5.4. – Оценка возрастных изменений иммунокомпетентных клеток пришлое населения гор в условия низкогорья после года адаптации

Контин- генты	Возраст, лет	Т- лимфоциты, %	В- лимфоциты, %	Хелперные Т- лимфоциты, %	Цитотоксические Т-лимфоциты, %
г.Бишкек	I группа (16-31)	62,0±1,0*	21,2±0,66*	29,5±0,38*	12,0±0,54
Пришлое население		33,6±1,2	26,4±1,3	24,7±0,36	14,0±0,71
г.Бишкек	II группа (32-47)	58,3±1,2*	23,0±0,71	21,0±0,42	10,4±0,28*
Пришлое население		30,3±0,96	23,7±0,86	20,5±0,55	11,7±0,29
г.Бишкек	III группа (48-63)	56,4±1,3*	23,5±0,66*	20,4±0,38*	13,4±0,34*
Пришлое население		26,5±0,77	19,8±0,84	18,0±0,34	11,5±0,47

Примечание: * - статистически значимые различия по сравнению с возрастом от 16-31 года (P<0,05).

В возрасте от 48-63 лет у обследованного контингента выявлено уменьшение количества Т-лимфоцитов, неполноценность хелперной и цитотоксической Т-клеток, со снижением В-лимфоцитов и свидетельствует неудовлетворительном уровне адаптации (P<0,01).

Во всех анализируемых возрастных группах исследованных жителей уровень основных классов иммуноглобулинов был выше после 1-го года пребывания в низкогорье (табл. 5.5). Содержание циркулирующих иммунных комплексов также было повышено по сравнению с нормой.

Таблица 5.5. - Состояние гуморального иммунитета у пришлого населения из гор в низкогорье в зависимости от возраста после года адаптации ($M \pm m$)

Контингент	Возраст, лет	Иммуноглобулины г/л:			Циркулирующие иммунные комплексы, %
		IgA	Ig M	Ig G	
г.Бишкек	I группа (16-31)	1,86±0,031*	1,70±0,022*	11,0±0,33*	96,3±2,1
Пришлое население		1,98±0,029	1,82±0,025	13,8±0,27	102,3±2,4
г.Бишкек	II группа (32-47)	1,6±0,034*	1,5±0,023*	9,9±0,35*	96,0±2,3*
Пришлое население		1,82±0,036	1,66±0,028	10,9±0,23	106,0±2,2
г.Бишкек	III группа (48-63)	1,66±0,056	1,60±0,025	10,0±0,31	94,5±2,3*
Пришлое население		1,70±0,048	1,56±0,021	10,7±0,24	106,7±2,6

Примечание: *- статистические значимые различия по сравнению с контрольной группой ($P < 0,05$). ПН – пришлые население, Б- жители г. Бишкек (контроль).

Показатели состояния естественного иммунитета проявлено уменьшением фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа у пришлого населения всех возрастных групп (табл. 5.6) по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о недостаточном числе клеток, фагоцитирующих при этом сравнительно небольшое количество микробов.

Таблица 5.6. - Особенности факторов естественной резистентности у пришлого населения из горной местности в низкогорье в зависимости от возраста адаптации после года

Контингенты	Возраст, лет	Фагоцитарный индекс, %	Фагоцитарное число, усл.ед.	Показатель активных нейтрофилов, %	Индекс активации нейтрофилов, усл.ед.
г.Бишкек	I группа (16-31)	64,8±1,3*	7,4±0,19*	8,8±0,19	0,11±0,0022*
Пришлое население		37,8±0,66	4,5±0,22	8,6±0,23	0,085±0,0024
г.Бишкек	II группа (32-47)	60,5±1,7*	7,0±0,28*	8,0±0,22	0,10±0,0020*
Пришлое население		35,3±0,82	4,1±0,21	8,2±0,23	0,08±0,0019
г.Бишкек	III группа (48-63)	58,3±1,2*	6,6±0,23*	7,4±0,32*	0,09±0,0023*
Пришлое население		31,3±0,71	3,8±0,19	6,0±0,24	0,075±0,0026

Примечание: *- статистически значимые различия по сравнению с возрастом от 16-31 года ($P < 0,05$).

При постадаптации к низкогорью в течение 4-х лет произошло снижение числа CD5+ лимфоцитов в возрасте от 32-63 лет, а также снижение хелперных Т-лимфоцитов в возрасте 16-31 и 48-63 лет по сравнению к аналогичному показателю нормы (табл. 5.7). При изучении цитотоксических Т-клеток, у обследованных лиц с напряжением механизмов адаптации происходит значимое повышение содержания цитотоксических Т-клеток всех возрастных групп. У этих лиц количество В-лимфоцитов (CD20+) отличалось постепенным снижением данного показателя в возрасте от 32-63 лет по сравнению к показателю местных жителей низкогорья ($P < 0,01$).

Таблица 5.7. - Количественные изменения Т- и В- звеньев иммунитета пришлого населения из гор в условиях низкогорья в зависимости от возраста после 4-х лет проживания в условиях г. Бишкек

Контин- генты	Возраст, лет	Т-лимфоциты, %	В-лимфоциты, %	Хелперные Т-лимфоциты, %	Цитотоксические Т-лимфоциты, %
г.Бишкек	I группа (16-31)	62,0±1,0*	21,2±0,66*	29,5±0,38*	12,0±0,54
Пришлое население		36,2±1,08	20,6±0,49	22,4±0,44	13,7±0,61
г.Бишкек	II группа (32-47)	58,3±1,2*	23,0±0,71	21,0±0,42	10,4±0,28*
Пришлое население		31,7±1,1	17,6±0,88	20,3±0,51	12,0±0,31
г.Бишкек	III группа (48-63)	56,4±1,3*	23,5±0,66*	20,4±0,38*	13,4±0,34*
Пришлое население		29,5±1,24	15,8±0,54	18,0±0,47	16,2±0,92

Примечание: * - статистически значимые различия по сравнению с возрастом от 16-31 года ($P < 0,05$). ХТЛ – хелперные Т-лимфоциты, %; ЦТЛ – цитотоксические Т-лимфоциты, %; ПН – пришлые население, Б- жители с. Бишкек (контроль).

У коренного населения горной местности при миграции в условия низкогорья отмечен широкий диапазон индивидуальных колебаний для каждого класса иммуноглобулинов (табл. 5.8). После 4-х лет постадаптации концентрация IgA в возрасте от 48-63 лет ниже у пришлого населения и синтез IgM всех возрастных групп, за исключением IgG, синтез которых несколько выше, чем у жителей контрольного района (г. Бишкек). Выявлено, что уровень циркулирующих иммунных комплексов сыворотки крови у пришлого населения

в возрасте от 48-63 лет значимо выше, чем у жителей низкогорья, что, возможно, связано с неполноценностью поглотительной функций макро- и микрофагов.

Таблица 5.8. - Изменение значений концентрации иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов у пришлого населения из гор в низкогорье после 4-х лет адаптации в зависимости от возраста

Контингент	Возраст, лет	Иммуноглобулины г/л:			Циркулирующие иммунные комплексы, %
		IgA	Ig M	Ig G	
г.Бишкек	I группа (16-31)	1,86±0,031	1,70±0,022	11,0±0,33	96,3±2,1*
Пришлые население		1,8±0,029	1,66±0,026	10,4±0,42	97,6±1,46
г.Бишкек	II группа (32-47)	1,6±0,034	1,5±0,023	9,9±0,35	96,0±2,3*
Пришлые население		1,66±0,031	1,6±0,027	9,7±0,27	98,4±2,1
г.Бишкек	III группа (48-63)	1,66±0,056*	1,60±0,025*	10,0±0,31	94,5±2,3*
Пришлые население		1,90±0,048	1,71±0,023	11,0±0,36	104,2±2,6

Примечание: * - статистические значимые различия по сравнению с контрольной группой (P<0,05). ПН – пришлое население, Б- жители г. Бишкек (контроль).

При изучении фагоцитарной реакции пришлого населения при неудовлетворительной адаптации, количество измененных показателей увеличивается от младшей возрастной группы к старшей (табл. 5.9).

Таблица 5.9. - Возрастные особенности естественной резистентности у коренных жителей высокогорья при перемещении в условия низкогорья после 4-х лет адаптации

Контингенты	Возраст, лет	Фагоцитарный индекс, %	Фагоцитарное число, усл.ед.	Показатель активных нейтрофилов, %	Индекс активации нейтрофилов, усл. ед.
г.Бишкек	I группа (16-31)	64,8±1,3*	7,4±0,19*	8,8±0,19*	0,11±0,0022*
ПН		36,9±0,54	6,0±0,14	6,0±0,20	0,078±0,0020
г.Бишкек	II группа (32-47)	60,5±1,7*	7,0±0,28	8,0±0,22*	0,10±0,0020*
ПН		36,0±0,48	6,2±0,26	5,8±0,31	0,0720±0,0026
г.Бишкек	III группа (48-63)	58,3±1,2*	6,6±0,23*	7,4±0,32	0,09±0,0023*
ПН		35,4±0,54	5,1±0,22	5,0±0,23	0,060±0,0019

Примечание: * - статистически значимые различия по сравнению с возрастом от 16-31 года (P<0,05). ПН - пришлое население

В последней возрастной группе наблюдались более низкие фагоцитарные индексы, фагоцитарное число и показатель НСТ-теста нейтрофилов, отражающий состояние кислородозависимых систем бактерицидности.

Согласно полученным результатам могут быть приняты нормативные значения показателей иммунитета для работающего пришлого населения различного возраста, в течение 10 лет проживающего в низкогорье и у постоянных жителей низкогорья.

В ходе деадаптации к условиям низкогорья происходит изменение показателей в сторону снижения во всех возрастных группах. В возрастной группе от 16-31 года и в более старших возрастных группах, также происходит снижение абсолютного числа Т-хелперов (СД4+), в сравнении с таковыми величинами в контрольном исследовании (табл. 5.10).

Таблица 5.10. - Возрастная оценка изменений иммунной системы у лиц коренных жителей высокогорья при перемещении через 10 лет проживания в условия низкогорья

Возраст, лет	Контингенты	Т-лимфоциты, %	В-лимфоциты, %	ХТЛ, %	ЦТЛ, %
I группа	г.Бишкек	64,6±0,54	22,6±0,22	32,2±0,24	17,2±0,48
	Пришлое население	52,0±0,74*	24,1±0,46*	24,6±0,29*	17,9±0,56
II группа	г.Бишкек	51,3±0,48	15,1±0,22	21,6±0,28	16,2±0,28
	Пришлое население	44,9±0,55*	21,4±0,34*	17,0±0,22*	16,4±0,30
III группа	г.Бишкек	46,4±0,50	12,2±0,22	21,5±0,24	14,8±0,29
	Пришлое население	40,6±0,72*	13,0±0,38	17,8±0,38*	15,0±0,96

Примечание: * - статистически значимые различия по сравнению с возрастом от 16-31 года (P<0,05). ХТЛ – хелперные Т-лимфоциты, %; ЦТЛ – цитотоксические Т-лимфоциты, %; ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы, %.

Установлено повышение количественного содержания В-лимфоцитов (СД20+) в возрастных группах от 16 до 47 лет, без существенных изменений количества цитотоксических Т-лимфоцитов. Исходные величины ЦИК различались у молодых и пожилых людей. У молодых людей (16-31 года)

наблюдалось достоверное увеличение уровня ЦИК. При осаждении их в растворах полиэтиленгликоля обнаруживаются более крупные комплексы. В сыворотке крови, в группе от 32-47 лет, имелись высокие уровни ЦИК в полиэтиленгликоле. Исходные величины ЦИК сыворотки крови у низкогорных и высокогорных жителей в возрасте от 48-63 лет практически не отличались. К этому возрасту у контрольных обследованных выявлено умеренное повышение этого показателя.

У постоянных жителей низкогорья, по сравнению с пришлым населением гор, неспецифические показатели: фагоцитарный индекс и фагоцитарное число, имеют большие значения активности во всех возрастных группах (у 16-31, 32-47 и 48-63 лет) при ($P < 0,05$) (табл. 5.11).

Таблица 5.11. - Возрастные особенности естественной резистентности у коренных жителей высокогорья при перемещении через 10 лет проживания в условиях низкогорья

Возраст, лет	Контингенты	ФИ, %	ФЧ, усл.ед.	ПАН, %	ИАН, усл.ед.
I группа	Б	68,8±1,0	8,0±0,19	8,7±0,26	0,11±0,006
	ПН	64,4±0,88*	5,2±0,14*	8,9±0,28	0,12±0,007
II группа	Б	55,25±1,2	6,2±0,12	8,0±0,31	0,091±0,005
	ПН	50,0±0,94*	5,1±0,19*	8,2±0,36	0,090±0,007
III группа	Б	50,9±1,1	5,0±0,14	7,4±0,19	0,084±0,0042
	ПН	40,4±1,3*	4,0±0,11*	6,1±0,13*	0,068±0,0048*

Примечание: * - статистически значимые различия по сравнению с возрастом от 16-31 года ($P < 0,05$). ФИ – фагоцитарный индекс, %; ФЧ – фагоцитарное число, усл.ед.; ПАН – показатель активных нейтрофилов, %; ИАН – индекс активации нейтрофилов, усл.ед.; ПН – пришлое население, Б- жители г. Бишкек (контроль).

Наиболее высокое значение показателей активных нейтрофилов выявлено в возрастной группе от 48-63 лет, в сравнении с пришлым населением. Индекс активации нейтрофилов у пришлых людей в возрастной группе (16-31 года) был повышен, но в возрасте от 48-63 лет снижался, приближаясь к границам нормы

в контроле. Вероятно, это можно связать с постоянной напряженностью всех звеньев иммунной системы и потребностью в компенсаторном усилении иммунной защиты организма у пришлых людей.

Также установлено, что показатель активных нейтрофилов у пришлого населения выше, по сравнению с жителями низкогорья, в возрастной группе 48-63 лет.

В неспецифическом звене защиты выявлено снижение активности комплемента и лизоцима у пришлого населения в зависимости от возраста. Кроме того, у пришлого населения выявлено увеличение циркулирующих иммунных комплексов, в возрасте от 16 до 47 лет (рис. 5.2).

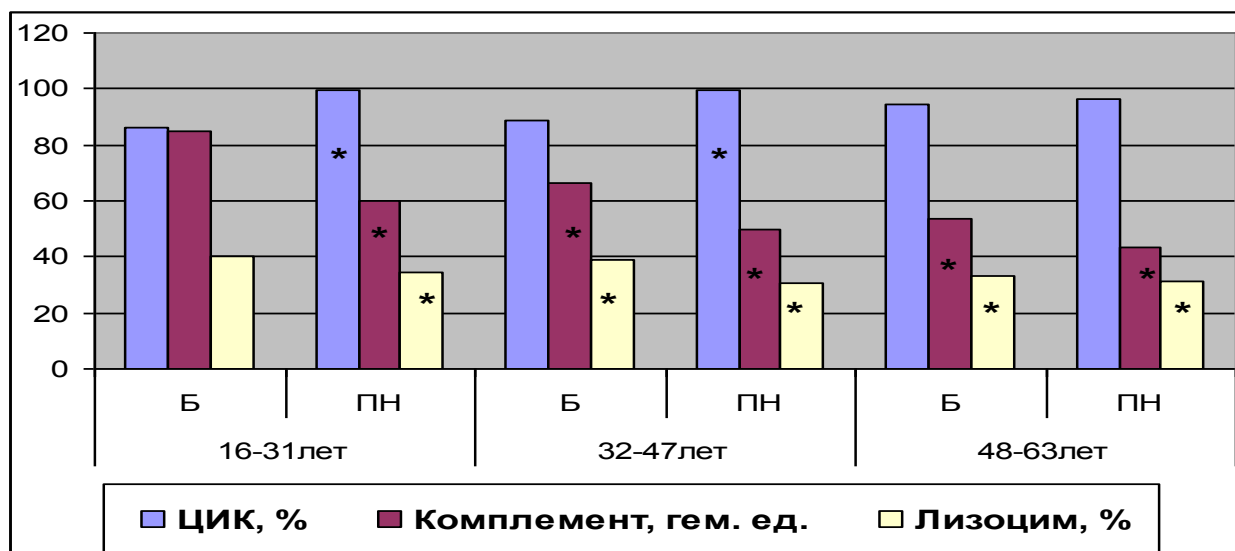


Рисунок 5.2 - Возрастные особенности циркулирующих иммунных комплексов и неспецифических факторов защиты у лиц коренных жителей высокогорья при перемещении в низкогорья. * - статистически значимые различия по сравнению с возрастом 16-31 лет ($P < 0,05$). ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы, %; ПН – пришлые население, Б- жители с. Бишкек (контроль).

Таким образом, у пришлого населения гор, проживающего в течение 10 лет в условиях равнины, большинство изученных нами показателей иммунитета и естественной резистентности не приближалось к значениям, свойственным жителям низкогорья, что, по-видимому, свидетельствует о наличии у жителей высокогорья особой нормы, сформировавшейся на протяжении многовековой адаптации к горному климату.

Постоянные жители высокогорья при перемещении в условия низкогорья проживания в течение 10 лет с увеличением возраста имеет более низкий иммунный ответ, снижение активности кислородозависимых и кислородонезависимых, а также гуморальных факторов неспецифической защиты.

Изучение состояния иммунной реактивности пришлого населения различных возрастных групп из гор в условия низкогорья в различные годы в зависимости от уровня адаптации, особенно в начале постадаптационного периода (год проживания) показывает подавление Т-лимфоцитов, субпопуляции Т-лимфоцитов, неспецифического звена естественного иммунитета и резкую активацию В-лимфоцитов, гипериммуноглобулинемию в возрасте от 16-47 лет по сравнению с местным населением низкогорья (табл. 5.12).

В возрасте от 48-63 лет (1 год проживания постадаптации) наблюдается снижение иммунокомпетентных клеток, активности фагоцитоза, комплемента и лизоцима, но синтез иммуноглобулинов не меняется.

Следует отметить, в целом постадаптация, после 4-х и 10 лет адаптации также приводила к снижению гуморального и клеточного иммунитета и не соответствует референтным показателям для г. Бишкек.

Таким образом, в различные периоды постадаптационного периода происходит подавление иммунной реактивности, которое может быть предпосылкой к развитию ряда заболеваний.

Таблица 5.12. - Сравнительное изучение показателей иммунной реактивности у коренных жителей высокогорья при перемещении в низкогорье в различные сроки адаптации в зависимости от возраста

Продолжительность пребывания в низкогорье	СД3+	СД20+	СД4+	СД8+	ФИ	ФЧ	ПАН	ИАН	IgA	IgM	IgG	К	Л	ЦИК
	Возраст, лет													
	I группа (16-31)													
1год	↓	↑	↓	-	↓	↓	-	↓	↑	↑	↑	↓	↓	-
4лет	↓	↓	↓	-	↓	↓	↓	↓	-	-	-	↓	↓	-
10лет	↓	↑	↓	-	↓	↓	-	-	-	↓	↑	↓	↓	-
II группа (32-47)														
1год	↓	-	-	↑	↓	↓	-	↓	↑	↑	↑	↓	↓	↑
4лет	↓	↓	-	↑	↓	-	↓	↓	-	-	-	↓	↓	-
10лет	↓	↑	↓	-	↓	↓	-	-	-	↓	-	↓	↓	↑
III группа (48-63)														
1год	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	-	-	-	↓	↓	↑
4лет	↓	↓	↓	↑	↓	↓	-	↓	↑	↑	-	↓	↓	↑
10лет	↓	-	↓	-	↓	↓	↓	↓	-	-	-	↓	↓	-

Примечание: ↓ - снижение показателей, ↑ - повышение показателей. Результат статистически достоверно отличается от данных полученных в низкогорье (P<0,05).

СД3+ – Т-лимфоциты, СД20+ – В-лимфоциты, ХТЛ – хелперные Т-лимфоциты (СД4+), %; ЦТЛ – цитотоксические Т-лимфоциты (СД8+), %; ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы, ФИ – фагоцитарный индекс, ФЧ – фагоцитарное число, усл.ед; ПАН – показатель активных нейтрофилов, %; ИАН – индекс активации нейтрофилов, усл.ед.; К – комплемент, гем.ед., Л – лизоцим, %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иммунная реактивность является одной из регуляторных систем в организме человека, которая высокочувствительна к воздействию факторов окружающей среды (Хаитов Р.М. и соавт., 2009). Важно отметить, что не существует практически ни одного заболевания, при котором не проявлялись бы дисфункции иммунной системы (Черешнев В.А. и соавт., 1999).

Эта проблема становится актуальной и в природных условиях горного климата, где с каждым годом увеличивается население и происходит урбанизация общества. Накоплено достаточно доказательств того, что комплекс техногенных и биоклиматических факторов высокогорья, предъявляет к адаптационным возможностям человека в отличие от равнинной местности исключительно высокие требования (Шаназаров А.С. и соавт. 1996; Китаев М.И., 2000; Китаев М.И. 2014; Собуров К.А., 2015).

Ранее проводимые исследования в основном были посвящены механизмам иммунитета у жителей разных горных высот в процессе адаптации человека и животных к высокогорью (Миррахимов М.М. и соавт., 1985; Китаев М.И., Тулебеков Б.Т., 2003; Собуров К.А., 2009; Китаев М.И., 2014; Собуров К.А., 2015).

К настоящему времени в литературе нет мониторинга и анализа региональной оценки возрастных норм иммунной реактивности, связанные с дефицитом селена в организме, у жителей отдельных горных и техногенных регионов республики.

Показано, что в горах неблагоприятное влияние изученных двух дестабилизирующих факторов (гипоксия и дефицит Se) вызывают существенные отличия в иммунном статусе по сравнению с результатами в долинных условиях. Недостаток селена в организме является одной из причин возрастных перестроек иммунной системы, характеризующаяся снижением Т-клеток, хелперных Т-лимфоцитов на фоне уменьшения содержания натуральных киллеров (НК-клеток) и неспецифических факторов защиты. Эти изменения приводят к неспособности организма развивать адекватные иммунные реакции и являются

одной из причин повышения частоты иммунозависимых заболеваний, особенно у пожилых людей.

Надо учитывать, что влияние инволюционных процессов в тимусе не ограничивается только Т-клеточным звеном иммунитета. В отдельных случаях В-клеточный иммунодефицит зависит от внутренних дефектов самих В-клеток, что подтверждается высокими концентрациями циркулирующих иммунных комплексов особенно у жителей средне- и высокогорья.

Длительное воздействие факторов горной среды приводит к прогрессирующему возрастному снижению общей циркуляции Т-лимфоцитов и их субпопуляций – хелперных Т-лимфоцитов, смене соотношения CD4+/CD8+ в сочетании со снижением уровня Т-киллеров.

Постоянная напряженная работа основных ее звеньев в гипоксических условиях дестабилизирует системные и межсистемные взаимодействия, истощает приспособительные резервы синтеза иммуноглобулинов и причинных механизмов дисбаланса организма и нередко повышает вероятность развития иммунологического риска у жителей горных местностей. Наряду с этим нами отмечался высокий уровень циркулирующих иммунных комплексов - одного из наиболее потенциальных факторов иммунного поражения органов и тканей. Наблюдаемые изменения позволяют говорить о частичной блокаде рецепторов к циркулирующим иммунным комплексам и другим гуморальным факторам.

Изменения показателей фагоцитоза, комплемента и лизоцима крови отражают возрастную перестройку уровня функционирования системы естественного иммунитета. При этом надо иметь ввиду, что комплемент и лизоцим в кровь поступают, в основном, из моноцитов, макрофагов и разрушенных полинуклеаров. Его неспецифические функции у лиц пожилого возраста выполняются слабее и в ином соотношении, нежели у молодых. Выявленные нами изменения иммунной реактивности свидетельствуют о разном уровне нарушений иммунного ответа, поддерживающего естественную защиту постоянства внутренней среды организма, на различных высотах горной местности.

Было установлено, для жителей горной зоны с 41 летнего возраста характерно снижение функции Т-клеток (с.Суусамыр и с.Ак-Кыя), которое по своей степени превосходит уменьшение количественного содержания В-клеток и требующего взаимодействия. Дефицит В-лимфоцитов развивается не только позже Т-клеточного дефицита, но и согласуется с изменениями в содержании иммуноглобулинов, отражающими дисбаланс их синтеза; при этом происходит нарастание числа «нулевых» клеток, что может быть связано со снижением аффинности рецепторов Т-клеток. Особенно выраженное различие у жителей различных возрастных групп отмечается по результатам оценки хелперной функции лимфоцитов: отмечено возрастное снижение показателей функциональной активности Т-клеточного иммунитета, которое занимает исключительное место, благодаря своей способности распознавать антигены и взаимодействовать с гранулоцитами, макрофагами и другими клетками.

Горные факторы оказывают угнетающее действие на иммунную систему, проявляющиеся в снижении количества В- и Т- лимфоцитов, Т-хелперов, уровней JgA, JgM, JgG, ЦИК и подавление естественной резистентности.

При длительном воздействии комплекса техногенных факторов местности существенные изменения у жителей наблюдается от 32-47 лет (г.Кара-Балта, п.Каджи-Сай), иногда с 16 летнего возраста (п.Мин-Куш), в виде снижения гуморального и клеточного опосредованного ответа на чужеродный антиген и подавления естественной резистентности организма, характеризующиеся достаточно низкой антиинфекционной резистентностью.

Так, для 48-63 летнего возраста характерно снижение функции Т-клеток, которое по своей возможности превосходит уменьшение количественного содержания этих клеток, и особенно, снижение содержания Т-клеток одновременно вызывает ослабление рецепторной мембраны лимфоцитов.

С возрастом иммунологическая реактивность снижается и существенно усугубляется антропогенным загрязнением горной местности, вместе с тем повышается уровень иммунозависимых патологий. Под влиянием техногенных и горных факторов п. Мин-Куш в среде обитания формируется

некомпенсированный дефицит в крови Т- и В- иммунитета, соотношений клеточных субпопуляций, дисбаланс основных классов иммуноглобулинов, недостаточная активность неспецифических факторов защиты, на что указывают высокие уровни концентрации циркулирующих иммунных комплексов, особенно у лиц пожилого возраста.

Представленные данные демонстрируют, что у жителей техногенных зон значительно снижено содержание в крови иммунокомпетентных клеток. При большинстве подобных состояний число В-клеток снижается вместе с понижением количества Т-клеток, что проявляется в уменьшении общего числа лимфоцитов в крови. Это обусловлено угнетением субклассов регуляторных Т-лимфоцитов со свойствами цитотоксических супрессоров, проявляющееся одновременно со снижением численности Т-хелперов и дисбалансом основных классов иммуноглобулинов, уменьшением поглотительной и переваривающей способности фагоцитов и увеличением циркулирующих иммунных комплексов, особенно после 48 и более лет.

В работе также представлены сведения по изучению иммунного статуса и естественной резистентности у жителей различных горных регионов после их перемещения в условия низкогорья через 1, 4, 10 лет. Первые годы (1-4 года) проживания в низкогорье характеризуются в основном, снижением иммунологической реактивности. Поздний период проживания в низкогорье (10 лет), характеризуется восстановлением активности клеточных и гуморальных факторов адаптивного и естественного иммунитета до уровней, свойственных высокогорным жителям, но часть показателей все же не достигают уровней, регистрируемых у местных жителей низкогорья.

Т-система иммунитета обычно чутко реагирует на различные стрессовые воздействия. При этом, как правило, происходит подавление Т-клеточного иммунитета, уменьшение числа Т-лимфоцитов и снижение их функциональной активности. Постепенная нормализация этих параметров отражает адаптацию организма к изменившимся условиям внешней среды. Уменьшение потенциальных возможностей иммунной реактивности у горных жителей

предопределяет снижение с возрастом защитных функций организма и возможность быстро приспосабливаться к новым условиям среды.

При изучении фагоцитоза установлено, что возраст накладывает определенный лимит на поглотительную функцию нейтрофилов: наблюдается уменьшение процента активно фагоцитирующих клеток (фагоцитарный индекс) и среднее число микробов, поглощенных одной клеткой (фагоцитарное число). Активность комплемента и лизоцима снижается у людей пожилого возраста.

Исследование посвящено влиянию воздействия факторов разных горных высот с дефицитом селена (особенно в условиях высокогорья) и комплекс техногенных факторов на возрастные динамики иммунной реактивности обследуемых жителей и с разработкой рекомендаций по нормативным и возрастным особенностям иммунологической реактивности у жителей техногенных зон горной местности Кыргызстана.

Выводы

1. Воздействие техногенных экологических факторов г. Кара-Балта характеризовалось возрастным угнетением выработки Т-лимфоцитов, хелперных Т-лимфоцитов, уменьшением поглотительной и переваривающей способности фагоцитов, специфических и неспецифических защитных факторов и увеличением циркулирующих иммунных комплексов, особенно у лиц старшего возраста.
2. Состояние иммунного гомеостаза у жителей, проживающих в условиях среднегорья (п.Каджи-Сай) вблизи урановых хвостохранилищ показывает снижение с возрастом количества Т-лимфоцитов и их субпопуляций, уровня иммуноглобулинов, нарушение естественного иммунитета (фагоцитоз, лизоцим, комплемент).
3. Под влиянием техногенных горных факторов п.Мин-Куш у жителей, особенно у лиц старшего возраста, формируется некомпенсированный дефицит в крови Т- и В-лимфоцитов, дисбаланс основных классов иммуноглобулинов, недостаточная активность неспецифических факторов защиты, отмечаются высокие уровни концентрации ЦИК.
4. Установлено, что иммунная реактивность с повышением горных высот (с.Суусамыр и с.Ак-Кыя) и увеличением возраста характеризуется выраженным снижением Т-лимфоцитов, а также, в меньшей степени хелперных Т-лимфоцитов, В-клеток и ослаблением неспецифических факторов защиты; частота вторичного иммунодефицита у жителей среднегорья и особенно в условиях высокогорья детерминирована дефицитом селена в крови.
5. Показатели иммунной системы у коренных жителей высокогорья, даже через 10 лет пребывания в низкогорье, не достигают величин, характерных для низкогорных жителей, что является признаком своеобразия адаптации организма к новым условиям проживания.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. **Агаджанян, Н. А.** Горы и резистентность организма [Текст] / Н. А. Агаджанян, М. М. Миррахимов. – М.: Наука, 1970. – 184 с.
2. **Агаджанян, Н. А.** Физиология человека [Текст] / Н. А. Агаджанян. – М.: РУДН, 2002. – 346 с.
3. Адаптационный синдром и иммунитет [Текст] / Т. И. Коляда, Ю. Л. Волянский, Н. В. Васильев, В. И. Мальцев. – Харьков: Основа, 1995. – 368 с.
4. **Айсаева, Ш. Ю.** Биологический возраст и особенности иммунного статуса у коренных жителей высокогорья [Текст] / Ш. Ю. Айсаева, Т. Б. Черноок, К. А. Собуров // Наука и новые технологии. – 2004. – № 4. – С. 52-56.
5. **Акелеев, А. В.** Обобщение многолетнего изучения иммунитета у населения, подвергшегося облучению [Текст] / А. В. Акелеев, М. М. Косенко // Иммунология. – 1991. – № 6. – С. 4-7.
6. **Алешин, Ю. Г.** Радиационная экология Майлуу-Суу [Текст] / Ю. Г. Алешин, И. А. Торгоев, В. А. Лосев; НИЦ «Геоприбор». – Бишкек: Илим, 2000. – 96 с.
7. **Альтман, Э. Д.** Возрастные особенности иммунологических показателей мукосалливарного секрета у ветеранов боевых действий [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.09 / Э. Д. Альтман. – Челябинск, 2011. – 21с.
8. **Андрианова, Л. Ф.** Неспецифические показатели иммунитета в процессе старения [Текст] / Л. Ф. Андрианова // Врачебное дело. – 1970. – № 10. – С. 121-123.
9. **Анисимов, В. Н.** Молекулярные и физиологические механизмы старения [Текст] / В. Н. Анисимов. – СПб.: Наука, 2003. – 468 с.
10. **Бармотин, Г. В.** Иммунная система и окружающая среда [Текст] / Г. В. Бармотин, А. В. Караулов // Успехи клинической иммунологии и аллергологии. – М., 2000. – Т. 1. – С. 84-88.
11. **Бейкер, П.** Адаптивные возможности высокогорных популяций [Текст] / П. Бейкер // Биология жителей высокогорья. – М., 1981. – С. 349-387.
12. **Белозеров, Е. С.** Болезни иммунной системы [Текст] / Е. С. Белозеров, Ю. И. Буланьков, Ю. А. Митин. – Элиста: Джангар, 2005. – 272 с.

13. **Беляева, А. С.** Нейтрофильные гранулоциты, как регуляторы иммунитета [Текст] / А. С. Беляева, Л. В. Ванько, Н. К. Матвеева // Иммунология. – 2016. – 37(2). – С. 129-133.
14. **Береги, Э.** Некоторые показатели иммунологической реактивности у пожилых людей в норме и при патологии [Текст] / Э. Береги, Е. Ленгиел, Ш. Биро // Вопр. геронтологии. – Киев, 1981. – Вып. 3. – С. 24-29.
15. **Берестов, В. Л.** Особенности неспецифического иммунитета у норок и песцов [Текст] / В. Л. Берестов, Г. М. Малинина. – Л.: Наука, 1991. – 203 с.
16. **Бернет, Ф.** Клеточная иммунология [Текст]: пер. с англ. / Ф. Бернет. – М.: Мир, 1974. – 542 с.
17. **Берова, М. О.** Возрастные особенности иммунологической реакции организма на адаптацию к гипоксии [Текст]: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.00.13 / М. О. Берова. – Нальчик, 2004. – 21 с.
18. Биоклиматическое зонирование территории Кыргызской Республики [Текст]: метод. пособие / А. С. Шаназаров, Т. Б. Черноок, М. Ю. Глушкова [и др.]. – Бишкек, 1996. – 31 с.
19. **Бутенко, Г. М.** Иммунитет и старение [Текст] / Г. М. Бутенко // III Всесоюз. съезд геронтологов и гериатров. – Киев, 1976. – С. 8-12.
20. **Бутенко, Г. М.** Иммунобиология старения [Текст] / Г. М. Бутенко // Старение и болезни. Вопросы геронтологии. – Киев, 1986. – С. 42-47.
21. **Бутенко, Г. М.** Проблемы оценки иммунного статуса человека и возрастные изменения иммунитета [Текст] / Г. М. Бутенко // Иммунология. – 1993. – № 4. – С. 4-6.
22. **Васильев, А. А.** Сезонные и возрастные изменения иммунного статуса персонала горно-химического комбината Красноярского края [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.36 / А. А. Васильев. – М., 2009. – 23 с.
23. **Васильев, Н. В.** Система крови и неспецифическая резистентность в экстремальных климатических условиях [Текст] / Н. В. Васильев, Ю. М. Захаров, Т. И. Коляда; отв. ред. Д. Н. Маянский. – Новосибирск: Наука, 1992. – 257 с.

24. **Вельтищев, Ю. Е.** Объективные показатели нормального развития и состояния здоровья ребенка (нормативы детского возраста) [Текст] / Ю. Е. Вельтищев, В. П. Ветров. – М.: НИИ педиатрии и детской хирургии, 2000. – 96 с.
25. Взаимоотношение эндокринных и иммунных систем у людей в разных экологических условиях [Текст] / К. А. Собуров, Н.Б. Шаршембаева, Б. К. Сыдыков [и др.] // Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция: материалы Всерос. конф. – М., 1997. – С. 114.
26. Возрастные особенности иммунной системы у мигрантов Камчатского края [Текст] / О. В. Перервенко, М. В. Антонюк, Х. М. Меджидова [и др.] // Материалы VII съезда Казах. физиол. о-ва с междунар. участием: Современная физиология: от клеточно-молекулярной до интегральной – основа здоровья и долголетия. – Алматы, 2011. – С. 215-216.
27. Возрастные особенности некоторых иммунологических и психологических параметров у жителей Челябинской области [Текст] / О. Л. Колесников, Г. А. Селянина, М.А. Шалашова, А.А. Колесникова // Актуальные проблемы фундам. и клин. иммунологии и аллергологии: материалы VI конф. иммунологов Урала. – Ижевск, 2007. – С. 14-15.
28. Возрастные особенности содержания субпопуляций лимфоцитов в периферической крови у жителей Челябинской области [Текст] / О. Л. Колесников, Г. А. Селянина, И. И. Долгушин [и др.] // Омский науч. вестн. – 2007. – № 3 (61). – С. 31-33.
29. Восстановление антиоксидантной и иммунной защиты организма селеносодержащими средствами при экспериментальном гипоселенозе [Текст] / С. Т. Кохан, Е. В. Фефелова, М. В. Максименя [и др.] // Фундамент. исслед. – 2012. – №11/14. – С. 837-841.
30. **Голубева, Н. В.** Физиологическая оценка иммунной системы у пришлого населения Крайнего Севера [Текст]: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.00.13 / Н. В. Голубева. – М., 2007. – 25 с.

31. **Голубкина, Н. А.** Селен в медицине и экологии [Текст] / Н. А. Голубкина, А. В. Скальный, Я. Л. Соколов. – М.: Изд-во КМК, 2002. – 136 с.
32. **Голубков, А. В.** Исследование изменений иммунного статуса у лиц, проживающих в условиях химического загрязнения [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.09 / Н. В. Голубков. – СПб., 2011. – 23 с.
33. **Горбунов, А. В.** Оценка поступления микроэлементов в организм человека с продуктами питания в центральных регионах России [Текст] / А. В. Горбунов, С. М. Ляпунов, О. И. Окина // Экол. химия. – 2006. – Т. 15, вып. 1. – С. 47-59.
34. **Далакишвили, С. М.** Естественная клеточная резистентность в популяциях с высоким индексом долгожительства [Текст] / С. М. Далакишвили, Н. Н. Бакурадзе // Иммуитет и старение. – Киев, 1987. – С. 87-90.
35. **Дженбаев, Б. М.** Селеновая биогеохимическая провинция Чуйской долины [Текст] / Б. М. Дженбаев, В. В. Ермаков, А. М. Мурсалиев // Наука и техника. – 1995. – № 1/2. – С. 87-91.
36. **Дильман, В. М.** Четыре модели медицины [Текст] / В. М. Дильман. – М.: Медицина, 1987. – 288 с.
37. Динамика изменения некоторых показателей иммунитета у лиц среднего и пожилого возраста, контактирующих с источниками ионизирующих излучений [Текст] / К. Д. Гелашвили, Н. С. Хазарбегишвили, К. А. Кашия, В. Р. Осмонова // 9-й Междунар. Конгресс геронтологов. – Киев, 1982. – Т. 1. – С. 148-149.
38. Дифференцированная характеристика нормальных показателей иммунной системы в регионе Восточной Сибири [Текст] / А. А. Михайленко, Б. В. Городиский, В. В. Сидельцев [и др.] // Иммунология. – 1986. – № 4. – С. 80-84.
39. **Закиров, Дж. З.** Физиологические механизмы структурно-функциональных взаимодействий у постоянных жителей различных горных высот [Текст] / Дж. З. Закиров, К. А. Собуров // Высокогорные исследования: изменения и перспективы в XXI в веке. – Бишкек, 1996. – С. 474-475.

40. **Закиров, Дж. З.** Физиологические механизмы формирования функциональных взаимоотношений эндокринных комплексов в условиях высокогорья [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.17 / Дж. З. Закиров. – Бишкек, 1996. – 54 с.
41. **Залялиева, М. В.** Субпопуляции лимфоцитов с Fc – рецепторами к IgG и IgM в возрастной динамике у человека [Текст]: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 14.00.36 / М. В. Залялиева. – Ташкент, 1984. – 24 с.
42. **Земсков, А. М.** Иммунокоррекция в педиатрии [Текст] / А. М. Земсков, М. А. Бала. – Воронеж: [б.и.], 1996. – 238 с.
43. **Земсков, А. М.** Клиническая иммунология [Текст] / А. М. Земсков, В. М. Земсков, А. В. Караулов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 319 с.
44. **Земсков, А. М.** Комбинированная иммунокоррекция [Текст] / А. М. Земсков, В. М. Земсков, А. В. Караулов. – М.: Наука, 1994. – 160 с.
45. **Змушко, Е. И.** Клиническая иммунология [Текст]: рук. для врачей / Е. И. Змушко, Е. С. Белозеров, Ю. А. Митин. – СПб: Питер, 2001. – 576 с.
46. Изменение концентраций некоторых химических элементов в клетках *Spirulina platensis* при добавлении в среду селена [Текст] / А. Х. Тамбиев, Н. Н. Кирикова, О. А. Лябушева, А. В. Скальный // Микроэлементы в медицине. – 2003. – № 4(2). – С. 19-23.
47. Изменение субпопуляций Т-лимфоцитов у людей при старении, определяемое с помощью моноклональных антител [Текст] / Г. М. Бутенко, Л. Ф. Андрианова, А. П. Зайченко [и др.] // Иммунология. – 1986. – № 2. – С. 81-82.
48. Изменение субпопуляций Т-лимфоцитов у людей при старении, определяемое с помощью моноклональных антител [Текст] / Г. М. Бутенко, Л. Ф. Андрианова, А. П. Зайченко [и др.] // Иммунология. – 1986. – № 2. – С. 81-82.
49. Иммунный статус населения, проживающего в районах экологического неблагополучия [Текст] / Я. Н. Шойхет, А. В. Козлов, В. А. Труфакин [и др.]. – Барнаул: Азбука, 2007. – Т. 1. – 185 с.

50. Иммунофизиология [Текст] / В. А. Черешнев, Б. Г. Юшков, В. Г. Клитин, Е. В. Лебедева. – Екатеринбург: УрОРАН, 2002. – 258 с.
51. **Ищенко, А. М.** Роль комплемента в иммунной и центральной нервной системах [Текст] / А. М. Ищенко, А. В. Жахов // Иммунология. – 1998. – № 6. – С. 14-15.
52. **Карпачев, Б. М.** Радиационно-экологические исследования в Кыргызстане [Текст] / Б.М. Карпачев, С.В. Менг. – Бишкек: Илим, 2000. – 100 с.
53. **Карчинская, Т. В.** Изменчивость эритроцитов как адаптация у лиц молодого возраста на фоне соединительнотканной дисплазии [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.00.13 / Т. В. Карчинская. – Саратов, 2008. – 30 с.
54. **Кирванидзе, Н. И.** Возрастные изменения иммунологического статуса при хронических формах ишемической болезни сердца [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.36 / Н. И. Кирванидзе. – Тбилиси, 1986. – 22 с.
55. **Китаев, М. И.** Горная гипоксия и иммунитет [Текст] / М. И. Китаев. – Бишкек: Изд-во КРСУ, 2014. – 196 с.
56. **Китаев, М. И.** Иммунный статус жителей горных регионов Кыргызской Республики [Текст] / М.И. Китаев, К.А. Собуров // Изв. НАН КР. – 1997. – № 1. – С. 64-70.
57. **Китаев, М. И.** Региональные нормы показателей иммунитета и иммуногенетические маркеры у горного населения Кыргызстана [Текст] / М. И. Китаев, К. А. Собуров. – Бишкек: Гулчынар, 2009. – 147 с.
58. **Кишкун, А. А.** Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции [Текст]: рук. для врачей [Текст] / А. А. Кишкун. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2008. – 976 с.
59. **Кишкун, А. А.** Иммунологические и серологические исследования в клинической практике [Текст] / А. А. Кишкун. – М.: МИА, 2006. – 536 с.
60. **Кишов, М. Г.** Функциональная характеристика лейкоцитов при старении человека [Текст] / М.Г. Кишов, В.С. Грабовский // Иммунология. – 1996. – № 4. – С. 4-9.

61. Клиническая иммунология [Текст]: рук. для врачей / под ред. Е. И. Соколова. – М.: Медицина, 1998. – 272 с.
62. **Котельников, Г. П.** Геронтология и гериатрия [Текст]: учеб. / Г. П. Котельников, О. Г. Яковлев, Н. О. Захарова. – М.; Самара: Самар. Дом печати, 1998. – 800 с.
63. **Кохан, С. Т.** Экология Восточного Забайкалья и здоровье населения [Текст] / С. Т. Кохан, М. И. Сердцев. – Чита: ЧитГУ, 2009. – 122 с.
64. **Кочеткова, Н. Г.** Возрастные показатели иммунной системы у мужчин – жителей Южного Урала [Текст] / Н. Г. Кочеткова // Иммунология. – 2009. – № 1. – С. 63-66.
65. **Кудрин, А. Р.** Иммунофармакология микроэлементов [Текст] / А. Р. Кудрин, А. В. Скальный, А. А. Жаворонков – М.: КМК, 2000. – 537 с.
66. **Кужелева, Н. А.** Возрастные особенности здоровья и иммунной системы школьников района радиационно-химического следа [Текст]: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.00.13 / Н. А. Кужелева. – М., 2005. – 21 с.
67. **Ланкин, В. З.** Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях [Текст] / В. З. Ланкин, А. К. Тихазе, Ю. Н. Беленков. – М.: РКНПК МЗ РФ, 2001. – 78 с.
68. **Лапин, С. В.** Иммунологическая лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний [Текст] / С. В. Лапин, А. А. Тотолян. – СПб.: Человек, 2010. – 272 с.
69. **Лебедев, К. А.** Возрастные особенности баланса иммунной системы в норме и при патологии [Текст] / К. А. Лебедев, И. Д. Понякина, Р. Р. Вальмет // Физиология человека. – 1986. – Т. 12, № 6. – С. 922-931.
70. **Лебедев, К. А.** Физиологические принципы коррекции работы иммунной системы при воспалительных процессах [Текст] / К. А. Лебедев, И. Д. Понякина // Физиология человека. – 1997. – Т. 23, № 2. – С. 124-134.
71. **Луда, А. П.** Иммунологическая реактивность у здоровых лиц молодого возраста в осенне-зимний период [Текст] / А. П. Луда, Л. К. Быстрикина // Факторы естественного иммунитета при различных физиологических и

- патологических состояниях: тез. докл. к 1-й межинст. науч. конф. – Челябинск, 1972. – С. 41-42.
72. **Макинодан, Т.** Иммунная система – модель для старения зародышевых клеток в дифференцирующейся ткани [Текст] / Т. Макинодан // 9-й Междунар. конгресс геронтологов. – Киев, 1972. – Т. 1. – С. 34-39.
73. **Макинодан, Т.** Иммунология и старения [Текст]: пер. с англ. / Т. Макинодан, Э. Юниса. – М.: Мир, 1980. – 277 с.
74. **Малафеева, Э. В.** Характеристика иммунного статуса лиц пожилого и старческого возраста [Текст] / Э. В. Малафеева, Е. Н. Шевьева // 9-й Междунар. Конгресс геронтологов. – Киев, 1972. – С. 400.
75. **Мартынов, А. И.** Исследование возможности прогнозирования величины риска развития иммунодефицитных состояний у сотрудников, работающих в условиях профессиональной вредности [Текст] / А. И. Мартынов, З. В. Зеленова // Экол. иммунология. – 2003. – № 3. – С. 173-177.
76. **Марчук, Г. И.** Математические модели в иммунологии [Текст] / Г. И. Марчук. – М.: Наука, 1985. – 239 с.
77. **Маянский, А. Н.** Очерки о нейтрофиле и макрофаге [Текст] / А. Н. Маянский, Д. Н. Маянский. – Новосибирск: Наука. Сиб. отд-ние, 1983. – 256 с.
78. **Миррахимов, М. М.** Горная медицина [Текст] / М. М. Миррахимов, П. Н. Гольдберг. – Фрунзе: Кыргызстан, 1978. – 184 с.
79. **Миррахимов, М. М.** Иммунный гомеостаз в экстремальных природных условиях [Текст] / М. М. Миррахимов, Н. В. Васильев, М. И. Китаев. – Фрунзе: Илим, 1985. – 274 с.
80. Моноклональные антитела ИКО-15 к лиганду E-рецептора [Текст] / З. Г. Кадагидзе, И. В. Дубинкин, А. Ю. Барышников [и др.] // Иммунология. – 1987. – № 5. – С. 75-78.
81. **Мурзова, О. А.** Клинико-цитохимические особенности течения бронхиальной астмы у детей Астраханской области [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / О.А. Мурзова. – Астрахань, 2008. – 25 с.

82. Нарынская область [Текст]: энцикл. / М. Абакиров, С. Б. Байгуттиев, Т. Чодураев [и др.]; под ред. У. Асанова. – Бишкек: Гл. ред. КЭ, 1998. – 420 с.
83. **Никулин, Б. А.** Оценка и коррекция иммунного ответа [Текст] / Б. А. Никулин. – М.: Гэотар-Медиа, 2007. – 376 с.
84. **Новиков, Д. К.** Медицинская иммунология [Текст] / Д. К. Новиков. – Минск: Вышэйш. шк., 2005. – 301 с.
85. **Новиков, Д. К.** Справочник по клинической иммунологии и аллергологии [Текст] / Д. К. Новиков. – Минск: Беларусь, 1987. – 223 с.
86. Нормативные показатели системы иммунитета населения различного возраста г. Омска [Текст] / Ю. В. Редкин, Л. И. Веримеевич, Т. Ф. Соколова [и др.] // Физиология человека. – 1991. – Т.17, № 6. – С. 111-118.
87. **Одинаев, Ш. Ф.** Проблемы геронтологии жителей горных регионов [Текст] / Ш. Ф. Одинаев, Ф. И. Одинаев. – М.; Душанбе, 2002. – 190 с.
88. Основные и малые популяции лимфоцитов периферической крови человека и их нормативные значения (метод многоцветного цитометрического анализа) [Текст] / С. В. Хайдуков, А. В. Зурочка, А. А. Тотолян, В. А. Черешнев // Мед. иммунология. – 2009. – Т. 11 (2-3). – С. 227-238.
89. Оценки иммунного статуса человека [Текст]: метод. рекомендации / Р. В. Петров, Ю. М. Лопухин, А. Н. Череев [и др.]. – М., 1984. – 36 с.
90. Пептидные препараты тимуса и эпифиза в профилактике ускоренного старения [Текст] / О. В. Коркушко, В. Х. Хавинсон, Г. М. Бутенко, В. Б. Шатило. – СПб.: Наука, 2002. – 202 с.
91. **Петров, Р. В.** Иммунологическая реактивность при старении [Текст] / Р. В. Петров // 9-й Междунар. Конгресс геронтологов. – Киев, 1972. – С. 112-115.
92. **Петров, Р. В.** Иммунологический мониторинг больших групп населения страны [Текст] / Р. В. Петров, Р. М. Хаитов, И. В. Орадовская // Иммунология. – 1992. – № 4. – С. 215-234.
93. **Петров, Р. В.** Клиническая, долабораторная диагностика иммунологической недостаточности в системе массовых иммунологических обследований

- населения [Текст] / Р. В. Петров, И. В. Орадовская // Методология, организация и итоги массовых иммунологических обследований. – Ангарск, 1987. – С. 215-234.
94. Показатели иммунного статуса здоровых детей [Текст] / С. С. Кирзон, Л. В. Пушко, Н. В. Алейникова [и др.] // Иммунология. – 1989. – № 3. – С. 78-80.
95. Показатели клеточного и гуморального иммунитета здоровых детей раннего возраста [Текст] / К. А. Лебедев, Ю. Л. Мизерницкий, К. Н. Прозоровская и [и др.] // Вопр. охраны материнства и детства. – 1985. – № 6. – С. 29-32.
96. **Прайс, Г. Б.** Природа гуморальной иммунной недостаточности в дряхлом возрасте [Текст] / Г. Б. Прайс, Т. Макидан // 9-й Междунар. Конгресс геронтологов. – Киев, 1972. – Т. 3. – С. 45.
97. **Промыслов, М. Ш.** Модификация метода определения суммарной антиоксидантной активности сыворотки крови [Текст] / М. Ш. Промыслов, М. Л. Демчук // Вопр. мед. химии. – 1990. – № 4. – С. 90–92.
98. Радиационный фон горнопромышленного региона – Каджи-Сайского уранового хвостохранилища [Текст] / А. К. Бекболотова, Х. Дж. Каркобатов, А. Ж. Ырсалиева [и др.] // Проблемы геомеханики и освоения недр НАН КР. – Бишкек, 2011. – С. 112-115.
99. **Решетник, Л. А.** Биогеохимическое и клиническое значение селена для здоровья человека [Текст] / Л. А. Решетник, Е. О. Парфенова // Микроэлементы в медицине. – 2001. – Т. 2, вып. 2. – С. 2-9.
100. **Розенберг, В. Я.** Возрастные особенности иммунного статуса здоровых жителей Забайкалья [Текст] / В. Я. Розенберг, А. Н. Бутыльский // Иммунология. – 2007. – № 3. – С. 177-180.
101. **Романюха, А. А.** Математическая модель возрастных изменений в популяции периферических Т-лимфоцитов [Текст] / А. А. Романюха, А. И. Яшин // Успехи геронтологии. – 2001. – Т. 8. – С. 58-69.
102. Селен в организме человека. Метаболизм, антиоксидантные свойства, роль в канцерогенезе [Текст] / В. А. Тутельян, С. А. Княжев, С. А. Хотимченко [и др.]. – М.: Изд-во РАМН, 2002. – 219 с.

103. **Семенков, В. Ф.** Иммуногеронтология: Руководство для врачей [Текст] / В. Ф. Семенков, В. И. Карандашов, Л. В. Ковальчук. – М.: Медицина, 2005. – 208 с.
104. **Сепиашвили, Р. И.** Введение в иммунологию [Текст] / Р. И. Сепиашвили. – Цхалтубо-Кутаиси, 1987. – 320 с.
105. **Сидоренко, Г. И.** Приоритетные направления научных исследований по проблеме оценки и прогнозируемых влияния факторов риска на здоровье населения [Текст] / Г. И. Сидоренко, Е. Н. Кутепов // Гигиена и санитария. – 1994а. – № 8. – С. 3-5.
106. **Сидоренко, Г. И.** Проблемы изучения и оценки состояния здоровья населения [Текст] / Г. И. Сидоренко, Е. Н. Кутепов // Гигиена и санитария. – 1994б. – № 8. – С. 34-36.
107. **Скальный, А. В.** Химические элементы в физиологии и экологии человека [Текст] / А. В. Скальный. – М.: ОНИКС - 21 век: Мир, 2004. – 216 с.
108. **Слюсаренко, А. Е.** Иммунологическая реактивность организма при различных условиях техногенного загрязнения среды тяжелыми металлами [Текст]: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.00.13 / А. Е. Слюсаренко. – Симферополь, 2004. – 21 с.
109. **Собуров, К. А.** Здоровье населения и иммунитет в экологически неблагоприятных регионах [Текст] / К. А. Собуров, Н. Б. Шаршембаева // Вестн. Междунар. ун-та Кыргызстана. – 1998. – № 4. – С. 24-26.
110. **Собуров, К. А.** Опыт коррекции иммунной недостаточности у жителей горной местности с техногенным загрязнением внешней среды [Текст] / К. А. Собуров, А. А. Карашева // Гигиена, эпидемиология и иммунология. – 2006. – № 4. – С. 120-124.
111. **Собуров, К. А.** Показатели иммунного статуса и перекисного окисления липидов в условиях горной среды и дефицита селена [Текст] / К. А. Собуров, А. А. Вишневикий, Н. Б. Тюмонбаева // Ульяновский медико-биол. журн. – 2014. – № 3. – С. 88-92.

112. **Соколов, В. В.** Морфофункциональное исследование моноцитов как метод оценки состояния системы мононуклеарных фагоцитов: метод. рекомендации [Текст] / В. В. Соколов, Э. И. Рендель // Гигиена, эпидемиология и иммунология. – М., 1983. – 13 с.
113. **Суеркулов, Э. С.** Клинико-лабораторные показатели комплексного лечения стоматитов у детей [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14. / Э. С. Суеркулов. – Бишкек, 2020. – 24 с.
114. Техногенное загрязнение ураном биосферы Кыргызстана [Текст] / Ю. Г. Быковченко, Э. И. Быкова, Т. Белеков [и др.]. – Бишкек: Алтын тамга, 2005. – 170 с.
115. Тимус и старение [Текст] / В. О. Полякова, И. М. Кветной, Б. Х. Хавинсон [и др.] // Успехи геронтологии. – 2001. – Т. 8. – С. 50-57.
116. **Тулбеков, Б. Т.** Иммунологические и иммуногенетические основы здоровья населения Кыргызстана [Текст] / Б. Т. Тулбеков. – Бишкек: [б.и.], 2003. – 178 с.
117. **Фальк, П.** Определение циркулирующих иммунных комплексов [Текст] / П. Фальк // Иммунологические методы / под ред. Г. Фримеля. – М., 1987. – С. 120-128.
118. **Фрейдлин, И. С.** Иммунная система и ее дефекты [Текст]: рук. для врачей / И. С. Фрейдлин. – СПб.: Полисан, 1998. – 113 с.
119. **Фрейдлин, И. С.** Система мононуклеарных фагоцитов [Текст] / И. С. Фрейдлин. – М.: Медицина, 1984. – 272 с.
120. **Хайтов, Р. М.** Иммунология [Текст]: учеб. / Р. М. Хайтов, Г. А. Игнатьева, И. Г. Сидорович. – М.: Медицина, 2000. – 432 с.
121. **Хайтов, Р. М.** Иммунология [Текст]: учеб. / Р. М. Хайтов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 320 с.
122. **Хайтов, Р. М.** Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии [Текст] / Р. М. Хайтов, Б. В. Пинегин // Иммунология. – 2001. – № 4. – С. 4–6.

123. **Хаитов, Р. М.** Экологическая иммунология [Текст] / Р. М. Хаитов, Б. М. Пинегин, Х. И. Истамов. – М.: Изд-во ВНИРО, 1995. – 219 с.
124. **Хирокава, К.** Тимус и ожидаемая продолжительность жизни [Текст] / К. Хирокава // Иммунитет и старение. – Киев, 1987. – С. 33-43.
125. **Чередеев, А. Н.** Интерпретация лабораторных показателей при оценке иммунного статуса человека [Текст] / А. Н. Чередеев, Л. В. Ковальчук // Лабораторное дело. – 1991. – № 2. – С. 6-12.
126. **Чиркин, В. В.** Вторичные иммунодефициты [Текст] / В. В. Чиркин, В. Ф. Семенов, В. И. Карандашов. – М.: Медицина, 1999. – 224 с.
127. **Чиркин, В. В.** Иммунореабилитация [Текст] / В. В. Чиркин, В. И. Карандашов, Ф. Н. Палеев. – М.: Медицина, 2003. – 399 с.
128. Чуйская область [Текст]: энцикл. / гл. ред. А. Карыпкулов. – Бишкек: Гл. ред. КЭ, 1994. – 720 с.
129. **Шваб, Р.** Старение и иммунитет [Текст] / Р. Шваб, М. Векслер // Иммунитет и старение. – Киев, 1987. – С. 19-27.
130. **Шляхов, Э. Н.** Иммунология [Текст] / Э. Н. Шляхов, Л. П. Андриеш. – Кишинев, 1985. – 279 с.
131. **Шутикова, А. Л.** Иммуномодулирующие и антиоксидантные свойства биологических активных веществ и морских гидробионтов и их использование в гериатрической практике [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.36 / А. Л. Шутикова. – Владивосток, 2009. – 24 с.
132. **Щёголева, Л. С.** Резервные возможности иммунного гомеостаза у человека на Севере [Текст]: автореф. дис. ... д-ра биол. наук: 03.00.13 / Л. С. Щёголева. – Архангельск, 2005. – 32 с.
133. **Щёголева, Л. С.** Резервные возможности иммунного гомеостаза у человека на Севере [Текст] / Л.С. Щёголева // Экология человека. – 2010. – С. 12-22.
134. Экология человека и животных в ртутно-сурьмяном биогеохимическом регионе Кыргызской Республики [Текст] / Д. А. Адамбеков, М. Б. Айтматов, А. Б. Джумабаев [и др.] // Экология Кыргызстана: проблемы, прогнозы,

- рекомендации. – Бишкек, 2000. – С. 98-101.
135. Экспериментальное поражение аорты кроликов разного возраста иммунными комплексами [Текст] / А. П. Зайченко, Г. В. Копылова, О. П. Наумова, Г. М. Бутенко // Физиол. журнал. – 1983. – Т. 29, № 4. – С. 405-410.
136. **Юрина, Т. М.** Фагоцитарная активность, интерфероногенез, иммуноглобулины у долгожителей и пациентов старших возрастных групп [Текст] / Т. М. Юрина, А. И. Когновицкая, В. Ф. Семенов // Рос. иммунол. журн. – 2012. – Т. 6 (15), №1. – С. 93-95.
137. **Ярилин, А. А.** Возрастные изменения тимуса и Т- лимфоцитов [Текст] / А. А. Ярилин // Иммунология. – 2003. –Т. 24, № 2. – С. 117-128.
138. **Ярилин, А. А.** Иммунология [Текст]: учеб. / А. А. Ярилин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.
139. Age-related change in human blood lymphocyte subpopulation [Text] / F. M. Erkeller-Yuksel, V. Deneys, B. Yuksel [et al.] // J. Pediatr. – 1992. – Vol. 120. – P. 216–222.
140. Age-related changes of expression of II-2 receptor subunits and kinetics of II-2 internalization in T cells after mutagenic stimulation [Text] / H. Hara, T. Tanara, S. Negoro [et al.] // Mech. Ageing Develop. – 1988. – V. 45, № 2. – P. 167-175.
141. Age-related impairment in TCR/ CD3 activation of ZAP-70 is associated with reduced tyrosine phosphorylation of chains and P59^{ck} in human T cells [Text] / R. L. Whisler, M. Chen, B. Liu [et al.] // Mech. Ageing Dev. – 1991. – Vol. 111. – P. 49-66.
142. Age-related impairment of human T lymphocytes activation: specific differences between CD4+ and CD8+ subsets [Text] / K. Schindowski, L. Flohlich, K. Mauer [et al.] // Mech. Ageing Dev. – 2002. – Vol. 123. – P. 375-390.
143. **Akinbami, L. J.** Trends in childhood asthma: prevalence, health care utilization and mortality [Text] / L.J. Akinbami, K. C. Schoendorf // Pediatrics. – 2002. – Vol. 110. – P. 315-322.

144. **Anisimov, V. N.** Aging and cancer in transgenic and mutant mice [Text] / Anisimov V. N. // *Front. Biosci.* – 2003. – Vol. 8. – P. S883-S902.
145. **Anisimov, V. N.** Biological interaction of aging and carcinogenesis [Text] / Anisimov V. N. // *Cancer Treat. Res.* – 2005. – Vol. 124. – P. 17-50.
146. **Anisimov, V. N.** Experimental research on ageing in Russia [Text] / V. N. Anisimov // *Exp. Gerontol.* – 2001. – Vol. 26. – P. 935-946.
147. **Anisimov, V. N.** The relationship between aging and carcinogenesis: a critical appraisal [Text] / Anisimov V. N. // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 2003. – Vol. 45. – P. 277-304.
148. **Boettler, T.** T cells with CD4⁺CD25⁺ regulatory phenotype suppress in vitro proliferation of virus-specific CD8⁺ T cells during chronic hepatitis C virus infection [Text] / T. Boettler, H. C. Spangenberg, C. Neumann-Haefelin [et al.] // *J. Virology.* – 2005. – Vol. 79, № 12. – P. 7860-7867.
149. **Brenner, L.** Differences in complement titers of serum from bleeding in guinea pigs [Text] / L. Brenner, E. Ecker // *Science.* – 1964. – Vol. 145, № 3630. – P. 400-401.
150. **Buckley, C. E.** Age-dependent immuno-physiologic correlates of chronic respiratory disease [Text] / C. E. Buckley, F. C. Dorsty, H. O. Sieker // *Gerontologia.* – 1972. – V. 18, № 5-6. – P. 267-284.
151. **Campbell, P. A.** Immunoregulatory cells in ageing [Text] / P. A. Campbell // *Clin. Exp. Immunol.* – 1990. – V. 79, № 1. – P. 141-143.
152. **Chakravarti, B.** Aging and T-cell-mediated immunity [Text] / B. Chakravarti, G. N. Abraham // *Mech. Aging Dev.* – 1999. – Vol. 108. – P. 183-206.
153. Changes in lymphocyte status, IL-2 and soluble II-2 receptor in old and very old age [Text] / I. M. Rea, M. Stewart, P. Campbell [et al.] // *Gerontology.* – 1996. – Vol. 12. – P. 69-78.
154. **Chen, J. J.** A reduced peripheral blood CD4⁺ lymphocyte proportion is a consistent ageing phenotype [Text] / J. J. Chen, K. Flurkey, D. E. Harrison // *Mech. Ageing Dev.* – 1994. – Vol. 18. – P. 145-153.

155. Compensatory effect of TNF α on low natural killer activity in the elderly [Text] / J. Mysliwska, E. Bryl, P. Tronkowski [et al.] // *Acta Biochim. Pol.* – 2000. – Vol. 47. – P. 301-311.
156. Cumulative incidence of asthma and allergy in North-Norwegian schoolchildren in 1985 and 1995 [Text] / A. Seines, R. Bolle, J. Holt, E. Lund // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2002. – Vol. 3. – P. 58-63.
157. Cytokine production pathway in the elderly [Text] / C. Caruso, G. Candor, D. Cigna [et al.] // *Immunol. Res.* – 1996. – Vol. 15. – P. 84-90.
158. Developmental aspects of T-lymphocytes in aging [Text] / A. R. Globerson, E. I. Abel, D. Ben-Menahem, A. L. Goldstein // *Biomedical Advances in Aging.* – New York; London, 1990. – P. 363-373.
159. Early lymphocyte activation in elderly humans: impaired T and T- dependent B cell responses [Text] / B. Fernandez-Gutierrez, J. A. Jover, S. De Miguel [et al.] // *Exp. Gerontol.* – 1999. – Vol. 34. – P. 217-229.
160. **Effros, R. B.** Decline in CD28⁺ T cells in centerians and long-term T cell cultures: a possible cause for both in vivo and in vitro immunosenescence [Text] / R. B. Effros, N. Boucher, V. Porter [et al.] // *Exp. Gerontol.* – 1994. – Vol. 29. – P. 601-609.
161. **Fabris, N.** Neuroendocrine-immune interactions: a theoretical approach of aging [Text] / N. Fabris // *Arch. Gerontol. Geriatr.* – 1991. – Vol. 12. – P. 212-230.
162. **Fronek, K.** Sympathetic activity, lipid accumulation. And arterial wall morphology in rabbits at high altitude [Text] / K. Fronek, H. Alexander // *Am. Journ. Physiology.* – 1986. – Vol. 250, N 19. – P. 485-492.
163. **Hadden, J. V.** Thymic endocrinology [Text] / J. V. Hadden // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1998. – Vol. 840. – P. 352-358.
164. **Herndon, F. J.** Increased apoptosis of CD45 T cells with aging [Text] / E. J. Herndon, H. C. Hsu, J. D. Mountz // *Mech. Ageing Dev.* – 1997. – Vol. 94. – P. 123-134.

165. **Hirokawa, K.** Animal models and possible human application of immunological restoration in the elderly [Text] / K. Hirokawa, M. Utsuyama // *Mech. Ageing Dev.* – 2002. – Vol. 123. – P. 1055-1063.
166. IL-2, but not other c hain-binding cytokines, can reverse the defect in generation of CD44 effector T cells from naive T cells of aged mice [Text] / L. Haynes, P. J. Linton, S. M. Eaton [et al.] // *J. Exp. Med.* – 1999. – Vol. 190. – P. 1013-1024.
167. Immunological studies of aging: decreased production of and response to T cell growth factor by lymphocytes from aged humans [Text] / S. Gillis, R. Kozak, M. Durante, M. E. Weksler // *J. Clin. Invest.* – 1981. – Vol. 67. – P. 937-942.
168. **Iones, W. P.** In vitro transformation of fetal lymphocytes [Text] / W. P. Iones // *Am. J. Obstet. Gynec.* – 1969. – Vol. 104. – P. 586-592.
169. **Kitaev, M. I.** Immunological Homeostasis in Native Inhabitants of Mountain Regions [Text] / M. I. Kitaev, K. A. Soburov, A. G. Goncharov // *Human Physiology.* – 1998 – V. 24, № 4. – P. 509-511.
170. **Krivosheeva, E. M.** Immunoprotective effects of pharmacological substances and plant selenium in experimental shortage of selenium [Text] / E. Krivosheeva, E. Fefelova // *Current advances in microbiology and immunology.* – 2012. – Vol. 9, № 1. – P. 25.
171. **Linton, P. J.** Antigen-independent changes in naïve CD4 T cell with aging [Text] / P. J. Linton, L. Haynes, N. R., S. L. Swain // *J. Exp. Med.* – 1996. – Vol. 184. – P. 1891-1900.
172. **Lipschitz, D. A.** Nutrition, aging and the immunohematopoietic system [Text] / D. A. Lipschitz // *Clin. Geriatr. Med.* – 1987. – Vol. 3. – P. 319-328.
173. **Mackay, I. R.** The immunoepidemiology of aging [Text] / I. R. Mackay, S. F. Wittingham, J. D. Mathews // *Immunology and aging.* Plenum Medical Book Company. – New York – London, 1977. – P. 35-49.
174. **Makinodan, T.** Mechanism of senescence of immune response [Text] / T. Makinodan // *Fed. Proc.* – 1978. – V. 37, №5. – P. 1239-1240.

175. **Manchini, G.** Immunochemical quantization of antigens by single radial immunodiffusion [Text] / G. Manchini, A. O. Carbonara, J. F. Hepmans // Intern. J. Immunochem. – 1965. – Vol. 2. – P. 235-254.
176. **Mascie-Taylor, N.** The burden of chronic diseases [Text] / N. Mascie-Taylor, E. Karim // Science. – 2003. – Vol. 302. – P. 1567-1570.
177. **Miller, F.** Aging and immune function [Text] / F. Miller // Fundamental Immunology / Ed. W. E. Paul. Philadelphia: Uppincott; Raven Publ. – 1999. – P. 974-965.
178. **Miller, R. A.** Effect of aging on T lymphocyte activation [Text] / R. A. Miller // Vaccine. – 2000. – Vol. 18. – P. 1654-1660.
179. **Morozov, V. G.** Natural and synthetic thymuc peptides as therapeutics for immune dysfunction [Text] / V. G. Morozov, V. Kh. Khavinson // Int. J. Immunopharmacol. – 1997. – Vol. 19. – P. 501-505.
180. **Pawelec, G.** T cells and aging / G. Pawelec, R. B. Effros, C. Caruso [et al.] // Front. Biosci. – 1999. – Vol. 4. – P. 1216-1269.
181. Pharmacological study of medicinal plants for the immune system [Text] / E. Enkhsuren, B. Narangerel, T. Chimgee [et al.] // Current advances in microbiology and immunology. – 2012. – Vol. 9, № 1. – P. 23.
182. **Proyincial, M.** Role of pituitary-thyroid axis on basal and lymphokine-induced NK cell activity in aging [Text] / M. Proyincial, N. Fabris // Int. J. Neurosci. – 1990. – Vol. 51. – P. 373-375.
183. **Romagnani, S.** Regulation of the T cell response [Text] / S. Romagnani // Clin. Exp. Allergy. – 2006. – Vol. 36. – P. 1357–1366.
184. **Soburov, K. A.** The influence of climato-geophysical and technogenetical factors of mountain environment on the immune resistance of organism and the ways of correction [Text] / K. A. Soburov // Works of Scientists of the Institutes of the Division of Chemical-Technological, Medical-Biological & Agricultural Sciences of the National Academy of Sciences of Kyrgyz Republic. – Bishkek, 2004. – P. 154-183.

185. **Solana, R.** NK and NK/ T cells in human senescence [Text] / R. Solana, E. Mariani // Vaccine. – 2000. – Vol. 18. – P. 1613-1620.
186. Studies on estimation of ageing in man [Text] / I. R. Mackay, S. Witte, J. D. Mathews [et al.] // J. Clin. Exp. Gerontol. – 1980. – V. 2, № 2. – P. 211-231.
187. The immunology of exceptional individuals: the lesson of centenarians [Text] / C. Franceschi, D. Monti, P. Sansoni [et al.] // Immunol. Today. – 1995. – Vol. 16. – P. 12-16.
188. **Whiteside, T. L.** Role of Human Natural Killer Cells in Health and disease [Text] / T. L. Whiteside, R. B. Herberman // Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology. – 1994. – Vol. 1, № 2. – P. 125-133.
189. **Zatz, M. M.** Thymosins, lymphokines and the immunology of aging [Text] / M. M. Zatz, A. L. Goldstein // Gerontology. – 1985. – Vol. 31. – P. 263-277.