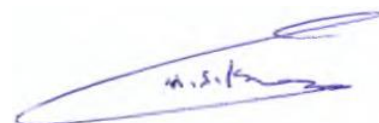


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ  
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР КОМПЛЕКСНОГО  
ИЗУЧЕНИЯ АРКТИКИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Н.П. ЛАВЕРОВА  
УРАЛЬСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи



Каббани Мохаммад Сохиб

**ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА  
У ЖИТЕЛЕЙ РАЗНЫХ КЛИМАТОГЕОГРАФИЧЕСКИХ РЕГИОНОВ**

1.5.5. Физиология человека и животных

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

Научный руководитель:  
доктор биологических наук, профессор  
Щёголева Любовь Станиславовна

Архангельск – 2023

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1 Современные понятия и физиологическая характеристика изученных параметров системы крови.....	13
1.2 Климатоэкологические особенности, влияющие на уровень здоровья человека.....	17
1.3 Климатоэкологические особенности Северо-Западного федерального округа (г. Вологда и г. Архангельск) и их влияние на физиологическое состояние иммунного гомеостаза населения .....	27
1.3.1 Особенности влажно-континентального климата (г. Вологда) .....	27
1.3.2 Особенности субарктического климата (г. Архангельск) .....	28
1.3.3 Влияние климатоэкологических особенностей северных территорий на физиологическое состояние иммунного гомеостаза населения .....	30
1.4 Климатоэкологические особенности Республики Южной Осетии (г. Цхинвал) и их влияние на физиологическое состояние иммунного гомеостаза населения.....	34
1.5 Климатоэкологические особенности Сирии (г. Алеппо) и их влияние на физиологическое состояние иммунного гомеостаза населения.....	38
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	41
3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	45
3.1 Состояние иммунного гомеостаза у мужчин-жителей субарктического климатического региона.....	45
3.2 Состояние иммунного гомеостаза у женщин-жителей влажно-континентального климатического региона .....	56
3.3 Состояние иммунного гомеостаза у женщин-жителей влажно-континентального горного климатического региона .....	68
3.4 Состояние иммунного гомеостаза у жителей семиаридного климатического региона.....	79
3.4.1 Состояние иммунного гомеостаза у мужчин.....	79
3.4.2. Состояние иммунного гомеостаза у женщин .....	90
4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	102
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	116
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	118

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность исследования.** Исследование параметров системы крови у практически здоровых жителей разных регионов позволяет оценить состояние физиологического гомеостаза, в том числе иммунного, и его резервных возможностей, что крайне актуально в меняющихся условиях среды, влияющих на формирование адаптивного иммунного гомеостаза. Известно, что на состояние здоровья человека в целом и формирование иммунного ответа в частности оказывают воздействие особенности каждого климатического региона. Иммунный статус определяет и контролирует все физиологические реакции организма на любые воздействия. Многовековое проживание популяций людей в привычных условиях среды обитания определяет их внешний облик и физиологические особенности жизнедеятельности организма, в том числе иммунные. Особенности физиологических иммунных реакций выявляются не только при дополнительной антигенной стимуляции (например, вакцинации), но и при воздействии климатоэкологических факторов различных регионов проживания (Добродеева Л.К., 2010 и 2014; Добродеева Л.К. с соавт., 2004 и 2006; Сибиряк С.В. с соавт., 2008; Wang В. с соавт., 2021; Ter Horst R. с соавт., 2016 и 2021).

Каждый регион имеет свои особенные географические, климатические, экологические, техногенные факторы, которые непосредственно влияют на здоровье населения и функционирование его защитных и регуляторных систем. Для Северного региона более характерны проблемы адаптации верхних дыхательных путей, связанные с воздействием низких температур окружающей среды (Федоров А.И. с соавт., 2008; Borda В. с соавт., 2020; Weisberg S.P. с соавт., 2021).

Организм человека подвергается сочетанному воздействию факторов окружающей среды в зависимости от места проживания, таких как геофизические, климатические и экологические. Процесс адаптации к конкретным условиям среды обитания может сопровождаться отклонением некоторых жизненных функций организма от нормы или их нахождением в стрессовых диапазонах, в результате чего истощаются адаптационные резервы, с

вероятным преждевременным старением организма и сокращением продолжительность жизни (Жилина Л.П., 2006; Федоров А.И. с соавт., 2008; Dobrodeeva L.K. с соавт., 2021; Dorico X. с соавт., 2015).

В настоящее время повышается интерес специалистов к проблеме влияния изменений климата на физиологическое состояние человека. Проблема установления корреляций и особенно причинно-следственных связей между состоянием окружающей среды и здоровьем населения традиционно является одной из важнейших физиологических задач современности (Башкатова Ю.В. с соавт., 2014; Трубина М.А., 2010).

До настоящего времени недостаточно исследованы физиологические особенности параметров системы крови человека и развития физиологических реакций адаптивного иммунного гомеостаза в зависимости от территории проживания. Выявление характерных особенностей физиологического иммунного гомеостаза у практически здоровых людей, проживающих в кардинально разных климатогеографических условиях, позволит обосновать проведение профилактических мероприятий.

**Степень разработанности темы:** Влияние климатоэкологических факторов на функциональные системы организма человека изучалось как отечественными учеными: Хайтов Р.М. Добродеева Л.К., Караулов А.В., Ревич Б.А., Щёголева Л.С. и др., так и зарубежными авторами Rhind S.G. и Castellani J.W., Pfeffer P.E., Jansen C. T. и др.

Выявлено отсутствие сезонных значимых различий по содержанию ряда физиологических показателей крови у жителей северных регионов РФ, включая Т-хелперы, цитотоксические лимфоциты, естественные киллеры, лимфоциты с рецепторами к апоптозу и лимфопролиферации (Добродеева Л.К., 2010; Щёголев В.Е. с соавт., 2020; Щёголева Л.С. с соавт., 2010).

Установлено снижение функциональности Т- и В-лимфоцитов и пролиферативной активности Т-лимфоцитов у спортсменов, занимающихся интенсивными тренировками в работе Walsh N. P. и др. (Walsh N.P. с соавт., 2011).

Определено влияние условий проживания в сельскохозяйственном районе Калифорнии на Т-хелперы 1-го и 2-го типа у детей в течение первых двух лет жизни и их матерей с учетом социальных факторов в работе Duramad P. и др. (Duramad P. с соавт., 2006).

Анализ работ, представленный Pauntyer S. и др. (Pauntyer S. с соавт., 2015), показал сезонную модуляцию иммунного ответа. В частности, выявлено, что в дождливом сезоне активность клеточной и гуморальной реакции снижается у жителей тропических климатических условий на западе Африки, а в Бангладеш при тех же условиях снижается только активность клеточной реакции. В умеренных климатических регионах России активность клеточной реакции снижается у людей в зимний период.

Работы вышеперечисленных авторов содержат фундаментальные основы, что в значительной мере способствовало изучению физиологических адаптивных реакций в меняющихся условиях среды со стороны кровеносной, нервной, костно-мышечной и других систем организма человека. В значительной части эти исследования охватывают только состояние общего гомеостаза у обследуемых лиц в норме и при патологии, в зависимости от сезона, не учитывая состояние иммунной системы, как физиологической системы организма практически здорового человека. Стоит отметить, что в трудах этих ученых рассматриваются физиологические возможности иммунного гомеостаза и резервные возможности адаптивных иммунных реакций в сравнении с патологией и при антигенных нагрузках, лекарственных или при вакцинации. Эти работы не могут быть применены для выявления фенотипических особенностей гомеостатических параметров системы крови, не позволяют определить механизм формирования адаптивного иммунного гомеостаза именно у практически здоровых жителей разного пола и возраста, проживающих в кардинально разных климатических условиях (горных, южных, арктических и др.).

**Цель исследования:** оценить базовые показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета и выявить механизмы формирования

адаптивного иммунного гомеостаза у практически здоровых людей, проживающих в разных климатических регионах.

**Задачи исследования:**

1. Дать комплексную оценку количественного субпопуляционного состава лимфоцитов крови и их функционального состояния на основе анализа клеточных маркеров CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD5<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD10<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD20/22<sup>+</sup>, CD71<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup> и HLA-DR<sup>+</sup> у обследуемых лиц в зависимости от климатогеографического региона проживания.

2. Оценить частоту регистрации и варианты отклонения от оптимальных физиологических пределов параметров крови у обследуемых лиц при формировании адаптивного иммунного ответа в зависимости от климатогеографического региона проживания.

3. Определить варианты формирования адаптивного иммунного гомеостаза у обследуемых лиц в зависимости от климатогеографического региона проживания.

**Научная новизна:** Впервые определены у обследованных жителей кардинально разных географических территорий механизмы реализации адаптивного иммунного ответа путем активации клеточного и гуморального звена. Показано, что в субарктических условиях (г. Архангельск) регуляция адаптивного иммунного ответа определяется преимущественно со стороны В-лимфоцитов (CD22<sup>+</sup>) и естественных киллеров (CD16<sup>+</sup>). У практически здоровых мужчин-северян выявлен сбалансированный клеточно-гуморальный тип иммунной реакции, на фоне повышенной активности лимфопрлиферации, низкой активности процессов апоптоза и дефицита фагоцитоза.

Установлено, что у практически здоровых людей, проживающих в семиаридных условиях (г. Алеппо), доминирует гуморальный иммунный ответ над клеточным на фоне повышенной активности фагоцитоза и умеренной активности лимфопрлиферации и апоптоза (CD95<sup>+</sup>), ассоциированных с высокими концентрациями лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>), В-лимфоцитов (CD20<sup>+</sup>) и

естественных киллеров (CD16<sup>+</sup>).

Установлено, что у практически здоровых женщин во влажно-континентальных условиях проживания (г. Вологда) адаптивный иммунный ответ формируется путем активации процессов фагоцитоза с преобладанием клеточных механизмов над гуморальными за счет естественных киллеров (CD16<sup>+</sup>) на фоне незначительной активации лимфопролиферации (CD10<sup>+</sup>) и апоптоза (CD95<sup>+</sup>).

Выявлено, что в горных условиях (г. Цхинвал) регуляция адаптивного иммунного ответа у практически здоровых женщин определяется преобладанием клеточных механизмов над гуморальными за счет высокой Т-хелперной (CD4<sup>+</sup>) активности клеток с рецептором к HLA-DR<sup>+</sup> на фоне снижения уровней активности апоптоза (CD95<sup>+</sup>) и лимфопролиферации.

Выявлены критические уровни содержания клеток, отвечающих за врожденный иммунитет, обуславливающих риск развития вторичных экологически зависимых иммунных дефицитов с учетом региона проживания за счет активации киллерной активности.

**Теоретическая и практическая значимость:** Получены данные о состоянии иммунного гомеостаза у практически здоровых лиц в зависимости от региона проживания, дополняющие современные представления о физиологических механизмах адаптации иммунной системы.

Соотношение уровней клеточно-гуморальной активности, лимфопролиферации и апоптоза в периферической крови может служить критерием для оценки адаптивного иммунного гомеостаза у населения в зависимости от региона проживания и действующих факторов окружающей среды.

База данных по иммунофизиологическому профилю может быть использована для оценки функциональных возможностей и прогнозирования адаптивных механизмов активации иммунной системы. Биомедицинские профили служат основанием для разработки профилактических стратегий, предотвращающих развитие заболеваний, имеющих эколого-техногенное происхождение, связанное с условиями жизни в субарктических, влажно-

континентальных условиях европейского севера РФ, а также в горных и семиаридных регионах.

Исследование продемонстрировало наличие теоретической основы для прогноза возможного развития иммунного дисбаланса, как отклонения от физиологических оптимальных пределов содержания клеток крови, связанного с условиями жизни в субарктическом регионе РФ, во влажно-континентальном европейском севере РФ, в горных районах РЮО и семиаридном регионе Сирии, и необходимости применения профилактических мер по укреплению здоровья населения.

Полученные данные об иммунном статусе обследованных жителей разных климатических регионов способствуют пониманию адаптивных резервных возможностей организма человека к различным условиям окружающей среды и расширяют знания в области экологической физиологии.

В результате исследования установлено, что различные этапы развития адаптивных иммунных реакций могут активироваться в зависимости от выраженности предшествующего баланса клеточно-гуморальной активности и баланса процессов лимфопролиферации-апоптоза. Эти данные могут быть использованы для обоснования компенсационных мероприятий для населения.

**Методология и методы исследования:** Подход и обоснование методологии работы базируются на концепциях, связанных с представлениями о функциональных системах и механизмах организма, поддерживающих жизнедеятельность человека, особенно иммунной системы, путём изучения её гомеостатических особенностей с учетом пола и возраста, с учетом внутрисистемных взаимодействий. В работе использованы лабораторные гематологические и иммунологические методы для количественного учета и качественной оценки иммунокомпетентных клеток, в частности лимфоцитов и их фенотипов, представляющих разные варианты иммунного ответа. Статистические методы использованы для выявления роли каждого фенотипа



иммунокомпетентных клеток системы крови в формировании адаптивного иммунного ответа.

**Легитимность исследования** подтверждена этическим комитетом ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН (протокол б/н от 10.10.2017). Исследовательский проект полностью соответствует этическим нормам согласно Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1964 года с изменениями и дополнениями 2013 года и может быть реализован в представленном виде.

**Внедрение результатов исследования:** Получен Патент №757754 РФ, МПК G01N 33/48. «Способ оценки адаптированности иммунной системы по уровню лимфопролиферации человека в условиях Арктики». Установлено, что при одновременном увеличении в периферической крови человека содержания каждой из групп клеток CD10<sup>+</sup> (отражающих уровень лимфопролиферации) и CD71<sup>+</sup> (отражающих уровень активации клеток через трансферрин) выше физиологической нормы для CD10<sup>+</sup> от 0,1-0,5 × 10<sup>9</sup> кл/л и CD71<sup>+</sup> от 0,1-0,5 × 10<sup>9</sup> кл/л в пределах 0,50 – 0,60 × 10<sup>9</sup> кл/л судят о формировании устойчивой адаптированности иммунной системы в условиях Арктики.

Результаты исследования включены в лекционный курс в секторе аспирантуры и образовательных программ по дисциплине «Физиология» 30.06.01 – фундаментальная медицина, 1.5.5 – физиология в разделе «Экологическая физиология» Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова Уральского отделения Российской академии наук (ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН), Акт от 15.04.2021 г.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Формирование адаптивного иммунного ответа регулируется соотношением содержания клеток, отражающих лимфопролиферацию (CD10<sup>+</sup>), дифференцировку лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD5<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD20/22<sup>+</sup>, CD71<sup>+</sup>) и апоптоз (CD95<sup>+</sup>) в зависимости от региона проживания.

2. Степень устойчивой адаптированности иммунного гомеостаза человека определяется активностью лимфоидных субпопуляций CD95<sup>+</sup>, CD71<sup>+</sup>, CD10<sup>+</sup> независимо от региона проживания.

**Степень достоверности и апробация результатов:** Достоверность положений, выносимых на защиту, и выводов диссертационной работы обусловлена гематологическими и иммунологическими методами исследования и статистически значимыми данными.

Основные результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на I Международной молодежной научно-практической конференции «Арктические исследования: от экстенсивного освоения к комплексному развитию», г. Архангельск, САФУ, 2017; Всероссийской конференции «Влияние климатогеографических факторов Арктического региона на состояние здоровья трудоспособного населения», г. Архангельск, 2018; VII Международной научно-практической конференции «Адаптация биологических систем к естественным и экстремальным факторам среды», г. Челябинск, 2018; Международной конференции «Биомониторинг в Арктике», г. Архангельск, 2018, 2020 гг.; Международной научной конференции «Арктика: история и современность», г. Санкт-Петербург, 2019, 2021гг.; I Всероссийской научно-практической конференции «Медико-биологические проблемы в Арктике», г. Апатиты, 2019; Научно-практической конференции «Ломоносовские научные чтения студентов, аспирантов и молодых ученых – 2019-2021», г. Архангельск; Всероссийской конференции с международным участием «Глобальные проблемы Арктики и Антарктики», посвященной 90-летию со дня рождения академика Н. П. Лавёрова, г. Архангельск, 2020; XII Всероссийский конкурс молодых ученых, г. Миасс, 2020; XII международном междисциплинарном конгрессе: Нейронаука для медицины и психологии, г. Судак, Крым, 2022; Конференции по сбережению здоровья человека в Арктике, г. Архангельск, 2022.

**Связь с планом научно-исследовательских работ:** Диссертационное исследование проводилось в соответствии с планом НИР по приоритетному

направлению научных исследований ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН номер госзадания АААА-А19-119120990059-4 «Физиологическая значимость особенностей иммунного гомеостаза, функциональной и рецепторной активности иммунокомпетентных клеток у людей в экстремальных меняющихся условиях среды»; 122011700267-5 «Физиологическая значимость особенностей иммунного гомеостаза, функциональной и рецепторной активности иммунокомпетентных клеток у людей в экстремальных меняющихся условиях среды с учетом профессионального статуса и социально-значимых заболеваний у жителей Приарктического региона».

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности:**

Диссертация соответствует паспорту специальности 1.5.5 – физиология человека и животных. В частности, п. 1 «Закономерности и механизмы поддержания постоянства внутренней среды организма»; п. 3. «Закономерности и механизмы нервной и гуморальной регуляции, генетических, молекулярных, биохимических процессов, определяющих динамику и взаимодействие физиологических функций»; п. 10. «Закономерности и механизмы адаптации организма к факторам внешней среды (географическим, экологическим, социальным / зоосоциальным) и прочее».

**Личный вклад автора:** Автором определена проблема, поставлена цель и задачи исследования, разработан дизайн исследования. Освоены методы исследования и произведен сбор материала, составлены базы данных, самостоятельно осуществлена их статистическая обработка. Написан текст диссертации, статьи в научные журналы, получен патент.

**Публикации:** по материалам диссертационного исследования опубликовано 18 печатных работ, в том числе 4 статьи в ведущих рецензируемых журналах из перечня ВАК, 1 статья в издании, индексируемом в международной базе данных (Scopus), 1 статья в журнале, индексируемом в PubMed, 1 статья в журнале WoS.

**Структура и объём диссертации:** В состав диссертации входят разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственного исследования, состоящие из 4 глав, заключение и список литературы, включающий 225 источников, в том числе 133 иностранных. Общий объём диссертации составляет 143 страницы, содержит 33 рисунка и 18 таблиц.

## 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Современные понятия и физиологическая характеристика изученных параметров системы крови.

Иммунный гомеостаз – это общий термин, описывающий состояние физиологической нормальности, представляет собой регуляцию равновесия или тенденцию к достижению равновесия, поддерживается сетью врожденных и адаптивных иммунных клеток, которые постоянно контролируют свое окружение, активно различая «свое» и «чужое», устанавливая межклеточное взаимодействие. В здоровом состоянии иммунная система постоянно стимулируется и подавляется, но в целом поддерживает относительно устойчивое состояние, действуя аналогично буферным системам, которые могут уравнивать и уравновешивать противоположные воздействия в широком динамическом диапазоне (Черешнев В.А. с соавт., 2017; Crimeen-Irwin В. с соавт., 2005; Greten T.F. с соавт., 2019; Janeway Jr. с соавт., 2001).

Иммунный статус представляет собой группу маркеров и показателей, с помощью которых можно оценить функциональное состояние иммунной системы. Иммунный статус относителен и неоднороден у разных людей и может зависеть от патологических и непатологических факторов, таких как лекарства, сопутствующие заболевания, психические расстройства, диета, физические упражнения и т. д. Также он является основной частью прогноза, постановки диагноза и иммунологической интерпретации при заболеваниях (Хаитов Р.М. с соавт., 2009; Hang S. с соавт., 2019; Klimov V.V., 2019).

Иммунный ответ (иммунная реакция) представляет собой распространенную биологическую реакцию, защищающую организм от повреждающих факторов, и четко скоординированный процесс, в котором участвуют различные популяции иммунных клеток (Chaplin D.D., 2010; Klimov V.V., 2019).

Врожденные, или неспецифические, иммунные реакции служат начальной линией защиты организма от чужеродных патогенов. Защита от инфекций обеспечивается посредством физических, химических и клеточных механизмов, имеющих однородные способы реакции независимо от типа патогена. Эти клетки включают фагоциты, такие как нейтрофилы, моноциты, тканевые макрофаги, эозинофилы и естественные киллеры (Actor J.K. с соавт., 2012; Janeway С.А. с соавт., 2001).

Адаптивный иммунный ответ осуществляется лимфоцитами, способными распознавать специфические патогены и обеспечивать защитную память от повторного столкновения. Он разделяется на два широких класса: 1 – ответы путём секреции антител, 2 – клеточно-опосредованные иммунные ответы; они осуществляются различными классами лимфоцитов, называемых В-клетками и Т-клетками соответственно (Alberts А. с соавт., 2014; Herrin В.Р. с соавт., 2015).

Способность клеток к быстрой и обратимой модификации их свойств с целью повышения приспособленности к меняющейся среде известна как адаптация. Когда компоненты иммунной системы находятся в гомеостазе или находятся в различных острых или хронических болезненных состояниях, они подвергаются воздействию окружающей среды, которая чрезвычайно разнообразна. Чтобы приспособить свои реакции к широкому кругу ситуаций, иммунные клетки должны уметь адаптироваться. Иммунные клетки адаптируются в результате слияния различных входных сигналов, функционирующих одновременно или последовательно, что в конечном итоге приводит к перепрограммированию транскрипции и множеству функциональных результатов, некоторые из которых длятся дольше, чем сам стимул. Как адаптивные иммунные клетки, так и врожденные иммунные клетки могут демонстрировать различные адаптивные реакции, которые описываются с использованием таких терминов, как «пластичность», «подготовка», «обучение», «истощение» и «толерантность», среди прочих (Monticelli S. с соавт., 2013; Natoli G. с соавт., 2019; Netea M.G. с соавт., 2016).

Кластер дифференцировки (CD) представляет собой лабораторный протокол, используемый для идентификации и исследования молекул, расположенных на поверхности лейкоцитов. Этот процесс можно использовать для дифференциации различных типов лейкоцитов. Молекулы CD играют важную роль в функционировании иммунных клеток. Они могут действовать как рецепторы или лиганды и являются важной частью иммунной реакции. Некоторые белки CD играют роль в клеточной передаче сигналов, а другие молекулы CD опосредуют клеточную адгезию. К настоящему времени идентифицировано более 250 кластеров (Xiong S. с соавт., 2014).

CD3 – белок находится на поверхности зрелых Т-лимфоцитов, имеет связь с Т-клеточными рецепторами и играет ведущую роль в передаче сигналов активации Т-лимфоцитов (Yang H. с соавт., 2005).

CD4 – мембранный гликопротеин связывается с молекулами главного комплекса гистосовместимости II класса вне антигенсвязывающих участков. Он является маркером Т-хелперов, а также играет роль в регуляции адгезии Т-лимфоцитов/В-лимфоцитов (Ellmeier W. с соавт., 1999; Janeway Jr. с соавт., 2001; Parnes J.R., 1989).

CD5 – белок находится на поверхности всех Т- и В-1 лимфоцитов, появляется во время дифференцировки лимфоцитов в тимусе. Он является иммунорегуляторным биомаркером, а также снижает интенсивность сигналов активации наивных Т-клеток (Brossard C. с соавт., 2003; Tabbekh M. с соавт., 2013).

CD8 – гликопротеин, обнаруженный на поверхности цитотоксических Т-лимфоцитов. Антиген CD8 действует как корецептор с рецептором Т-клетки, чтобы распознавать антигены, представленные антигенпрезентирующей клеткой с помощью молекул главного комплекса гистосовместимости класса I (Actor J.K., 2019; Ellmeier W. с соавт., 1999; Parnes J.R., 1989).

CD10 – белок обнаружен на множестве нормальных клеток кроветворного и негемопоезического происхождения, в том числе на предшественниках

лимфоцитов. CD10 обладает четко определенной ферментативной активностью, но его роль в физиологии лимфоидных клеток в значительной степени неизвестна. Его экспрессия повышается при повышении активности пролиферации клеток (Ding L. с соавт., 2020; Shin D.M. с соавт., 2010; Spitzer J.A, 1999).

CD16 – представляет собой трансмембранный рецептор, экспрессируемый естественными клетками-киллерами, фагоцитами и некоторыми Т-клетками. Он является низкоаффинным Fc-рецептором иммуноглобулина G (IgG) и наиболее мощным активирующим рецептором естественных киллеров (Bryceson Y.T. с соавт., 2006; Mandelboim O. с соавт., 1999).

CD20 – представляет собой трансмембранный белок, экспрессируемый всеми В-лимфоцитами. Он играет важную роль в процессах образования клеток памяти и иммуноглобулинов G (IgG) (Pavlasova G. с соавт., 2020; Putney J.W., 1999).

CD22 – представляет собой гликопротеин и специфичный рецептор для иммуноглобулин-подобного лектина, связывающего сиаловую кислоту, и растворимого иммуноглобулина M (IgM), экспрессируемый всеми В-лимфоцитами. CD22 отрицательно регулирует передачу сигналов через В-клеточный антигенный рецептор (Adachi T. с соавт., 2012; Clark E.A. с соавт., 2018; Walker J.A. с соавт., 2008).

CD71 – также известный как рецептор трансферрина, представляет собой трансмембранный гликопротеин, участвующий в поглощении железа и регуляции роста клеток, находящийся на поверхности как Т- так и В-лимфоцитов. CD71 играет важную роль в процессах пролиферации и активации иммунной реакции (Jabara H.H. с соавт., 2016; Macedo M.F. с соавт., 2004; Trenor C.C. с соавт., 2000).

CD95 – является трансмембранным белком и членом семейства рецепторов фактора некроза опухоли и служит прототипом рецептора апоптоза для иммунокомпетентных клеток. CD95 играет важную роль в поддержании иммунного гомеостаза и толерантности, а также в прекращении иммунного ответа. Также он имеет неапоптотические функции в различных типах клеток,



которые регулируют пролиферацию, дифференцировку или хемотаксис (Guégan J.P. с соавт., 2018; Krammer P.H., 2000; Paulsen M. с соавт., 2011).

HLA-DR – представляет собой гликозилированный трансмембранный белок относится к главному комплексу гистосовместимости II класса и является ключевым маркером для активации лейкоцитов. HLA-DR экспрессируется на поверхности антиген-представляющих клеток, таких как моноциты, В-лимфоциты и активированные Т-лимфоциты (Flohe S. с соавт., 2009; Zhuang Y. с соавт., 2017).

## **1.2 Климатоэкологические особенности, влияющие на уровень здоровья человека**

Хорошо известно, что здоровье человека определяется теми естественными условиями, к которым он приспособлен от рождения. Именно поэтому народы, обитающие в определенных климатических условиях, хорошо приспособлены к ним, но с трудом приспособляются к новым климатическим условиям. Эволюция видов как для человека, так и для других видов живых организмов, проходит по одним и тем же законам и основывается на приспособлении к определенным условиям окружающей среды.

Однако, в современном обществе с усиленной миграцией населения проблема приспособления каждого отдельного человека к новым климатическим и социальным условиям становится все более актуальной. Миграция населения также может быть обусловлена и другими факторами, например, освоение новых природных ресурсов влечет за собой переезд в новые климатические условия. Для Российской Федерации внутренняя миграция особенно важная задача освоения Дальнего Востока и северных территорий с неблагоприятными климатическими условиями, которая должна решаться с учетом возможностей приспособления трудоспособного населения к экстремальным температурным условиям среды, новому уровню влажности и уровню инсоляции и другим факторам (Агаджанян Н.А., 2009; Петров В.Н., 2015; Яковлева Е.П., 2013).

На функции иммунной системы организма человека очень существенно влияют такие факторы внешней среды, как низкие температуры (Сибирь, Крайний

Север, Чукотка), высокие температуры (степные зоны Краснодарского края, Астраханской области), высокая влажность (Дальний Восток, субтропические зоны Краснодарского края). Особенности климата в горной местности также существенно влияют на здоровье человека, так как концентрация кислорода в воздухе может существенно уменьшаться, температура также обычно ниже, чем соответствующие показатели в условиях равнины (Агаджанян Н.А., 2009; Петров В.Н., 2015; Яковлева Е.П., 2013).

Важным элементом в ранжировании населенных пунктов является установление связей между экологической ситуацией и морфо-функциональным статусом населения, особенно на примере функционального состояния иммунитета. Характеристика фагоцитарной составляющей кровеносной системы как отражение состояния иммунной системы в настоящее время наиболее часто используется для установления иммунного статуса тех или иных групп населения. Поэтому включение в перечень исследований таких реакций, как определение опсонических индексов, методов определения активности фагоцитарной функции нейтрофилов представляют собой важные объективные элементы при установлении действительной картины физиологического иммунного гомеостаза населения (Агаджанян Н.А., 2009; Зайцева И.П., 2012; Петров В.Н., 2015; Яковлева Е.П., 2013).

Климатические характеристики являются значимыми экологическими факторами, оказывающими выраженное влияние на организм человека. Влияние изменения климата на здоровье человека разнообразно. Происходит как прямое влияние за счет увеличения числа дней с аномально высокими и/или низкими температурами, так и косвенное, опосредованное влияние экологических факторов. С изменением климата также связано учащение экстремальных метеорологических явлений, неблагоприятно воздействующих на здоровье населения (Ревич Б.А., 2009).

В дополнение к этому изменение климата взаимосвязано с загрязнением воздуха, что влияет на физиологическую работоспособность функциональных систем организма (Коротенко В.А. с соавт., 2013; Curtis S. с соавт., 2017).

По оценкам ВОЗ, в Европе ежегодно климатические изменения становятся причиной от 1 до 10 % смертей среди старших возрастных групп, а в мире – более 150 тысяч дополнительных смертей. К 2050 г. ожидается дальнейшее увеличение числа смертельных исходов, связанных с потеплением климата еще примерно на 1–1,5 % (МЧС России ..., 2016).

Наиболее сильно сказывается на состоянии здоровья человека резкое изменение погодных условий и неустойчивость погоды (Григорьева Е.А., 2009). С другой стороны, здоровый человек с высокими адаптационными способностями легко приспосабливается даже к неблагоприятной погоде. Такие люди составляют группу метеостабильных, или метеотолерантных, метеорезистентных людей. Напротив, метеолабильные люди чувствительны к перемене погоды (Карташева Н.В. с соавт., 2007).

Под метеореакцией понимают четко выраженные индивидуальные комплексные проявления, связанные с гендером и возрастом, а также типом высшей нервной деятельности, видом работы и жизнедеятельности человека. Можно выделить до десяти комплексов метеопроявлений, но при этом метеореакции можно рассматривать в качестве «адаптационно-метеотропного синдрома» (Голицын Г.С. с соавт., 2009).

Следует отметить, что метеок колебания не вызывают заболевания непосредственно, а стимулируют или обеспечивают подходящие условия для их проявления, а также приводят к нарушению функций различных органов и систем у здоровых людей, имеющих повышенную метеозависимость (Уянаева А.И. с соавт., 2016; Rossati A., 2017).

Наиболее распространенными климатическими факторами, оказывающими неблагоприятное воздействие на функциональные системы человека, являются

температура воздуха, повышенная влажность и колебания атмосферного давления (Голицын Г.С. с соавт., 2009; Liu С. с соавт., 2015).

Наиболее выраженное действие на организм оказывает температурный фактор, в первую очередь, повышение температуры, так называемые «волны жара» (Агеев Ф.Т. с соавт., 2013). Повреждающее действие потепления начинается при переходе внешней температуры за пределы локального температурного порога безопасности, который определяется для каждого региона с учётом метеорологических данных (Быков А.Т. с соавт., 2016). Отмечается повышение уровня С-реактивного белка в организме человека в дни, сопровождающиеся экстремальной жарой воздуха. Показано также, что сезонные колебания температуры воздуха приводят к модуляции активности щитовидной железы. Другим значимым фактором является геомагнитная активность, причем во время магнитных бурь увеличивается частоты регистрации нарушения гемодинамического гомеостаза (Салтыкова М.М. с соавт., 2018; Liu В. с соавт., 2015).

Гипертермия, как и магнитные бури, представляют собой стресс для организма, особенно у человека с повышенной метеочувствительностью и реактивностью психоэмоциональной сферы или в сочетании с интенсивной мышечной нагрузкой (Маляренко М.Е. с соавт., 2009).

Неспецифическая устойчивость организма к воздействию высокой температуры среды проявляется в зависимости от уровня физической тренированности. Действенность механизма работоспособности в данном случае состоит в том, что жаркий климат способствует развитию гипоксии в организме, а гипоксические явления характерны и для физической тренировки на выносливость. В данном случае, высокий уровень развития физической выносливости обеспечивает работу физиологических механизмов в напряженных условиях профессиональной деятельности, в несколько раз превышающих уровень протекания реакций в покое (Кузнецов И.А., 2006).

Механизм метеореакции можно объяснить действием электромагнитных импульсов с последующим воздействием климатических факторов (особенно низкой температуры), которые повышают чувствительность организма к действию погодных условий, что приводит к нарушению обмена веществ, функционального статуса центральной нервной системы и сердечно-сосудистой системы, а также к ухудшению самочувствия в целом (Рахманов Р.С. с соавт., 2018).

Загрязнение атмосферы приводит к усилению действия повышенной температуры. В жаркие дни концентрация загрязняющих веществ в воздухе повышается пропорционально температуре окружающей среды. В эти периоды концентрации O<sub>3</sub>, CO, CO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub> и NO<sub>2</sub>, а также взвешенных частиц максимальны (Рахманин Ю.А. с соавт., 2004; Ревич Б.А. с соавт., 2005).

Изменение климата оказывает большее влияние на выживание во внешней среде, как следствие, специфических требований к ее условиям и способности приспосабливаться к изменениям (Ясюкевич В.В. с соавт., 2009).

В связи с изменением климатических условий на территории Европы наблюдается увеличение продолжительности сезона цветения (за последние 30 лет в среднем на 10-11 дней), что приводит к росту содержания в воздухе пыльцы, вызывающей аллергические реакции (Кузнецова В.П. с соавт., 2018).

Длительные периоды жары также неблагоприятно сказываются на функционировании механизмов иммунитета. Важнейшим компонентом иммунитета являются слизистые оболочки, секретирующие иммуноглобулины А (IgA), выполняющие защитную функцию. Эти иммуноглобулины в основном находятся на слизистых оболочках, а не в крови. Слизистые оболочки при повышении температуры воздуха пересыхают, снижая их защитную функцию и, как следствие, снижая местный иммунитет (Собуров К.А. с соавт., 2017).

Обнаружены существенные сезонные изменения активности фагоцитарного звена иммунной системы. У студентов-спортсменов были обнаружены высокие показатели функций иммунной системы осенью с последующим их уменьшением

зимой, значительным падением весной и частичным или полным восстановлением летом. Наиболее глубокое снижение к весне претерпевал кислородзависимый метаболизм нейтрофилов, отражающий продукцию активных форм кислорода и обеспечивающий киллерные функции этих клеток в отношении болезнетворных микроорганизмов (Зайцева И.П., 2012). Кроме того, защитные механизмы иммунной системы (концентрация и вид иммунокомпетентных элементов) существенно различаются у спортсменов с нормальным состоянием показателей лейкограммы в зависимости от вида спорта (Колупаев В.А. с соавт., 2016).

Следует отметить, что накопление парниковых газов в атмосфере, вызывающих глобальное потепление, напрямую влияет на иммунную систему. SO<sub>2</sub>, например, наносит вред гемопоэтическим клеткам, что приводит к образованию аномальных иммунокомпетентных клеток, в то время как углекислый газ приводит к снижению активности иммунной реакции (Михайлова И.В. с соавт., 2014; Собуров К.А. с соавт., 2017).

Здоровье человека, с экологической точки зрения, является важнейшим элементом его адаптации к окружающей среде, а в факторах окружающей среды климатические условия в течение длительного периода эволюции человека являлись определяющими, хотя в современном мире на первое место уже выходит не климат, а загрязнение окружающей среды. Тем не менее, климатические факторы по-прежнему существенно воздействуют на метеолабильность, метеочувствительность и метеотропность людей, а приспособление к климату при миграционных процессах населения из одного региона в другой представляет собой важнейшее условие в стратегических направлениях управления деятельностью любого государства. Особенно опасными климатическими факторами являются перепады температур, как суточные, так и годовые, и изменения атмосферного давления, существенно воздействующие на сердечно-сосудистую систему человека (Григорьева Е.А. с соавт. 2019; Ревич Б.А. с соавт., 2021).

Одним из наиболее интересных направлений в развитии экологической физиологии является такое направление, как адаптационная физиология, в том числе и как элемент космической медицины. Выявлено наличие определенного переходного периода от здоровья к болезни, которое определяется как донозологическое состояние, когда организм уменьшает способность адекватно реагировать даже на повседневные нагрузки, что связано с уменьшением функциональных резервов регуляторных систем организма, которые управляют гомеостазом систем органов человеческого организма (Баранов В.М. с соавт., 2004).

Механизмы формирования здорового образа жизни в разных группах населения методически основываются на обеспечении экологической безопасности, создании условий для здорового питания людей, совершенствовании профилактических мероприятий и т.д. (Корытный Л.М. с соавт., 2009; Рахманин Ю.А. с соавт., 2014).

На Рисунок 1 представлена схема, иллюстрирующая пути воздействия и изменения климата на здоровье человека, разработанная Patz J. A. с соавторами (Patz J.A. с соавт., 2000).

При освоении природных ресурсов в условиях горных ландшафтов, вечной мерзлоты, других неустойчивых естественных систем необходимо сохранять природные системы, где проживают коренные этносы данных территорий. На Северном Кавказе такие горные регионы особенно подвержены разрушительному воздействию, о чем свидетельствуют экологические исследования, осуществленные как на территории Северной Осетии-Алании, так и в Республике Южная Осетия (Бутаев Т.М. с соавт., 2008; Пухаева Э.Г. с соавт., 2019).



Рисунок 1 – Пути воздействия изменений климата на здоровье человека (Patz J.A. с соавт., 2000)

Современная экологическая ситуация на большинстве материков Земли характеризуется заменой биосферы на техносферу. Попадающие в окружающую среду тяжелые металлы, диоксины, окислы азота и серы приводят к существенному снижению естественного иммунитета у населения, обострению интоксикационных состояний, повышению уровня сердечно-сосудистых, аллергических и онкологических заболеваний. Повышение процента мутаций на фоне повышенного уровня радиационного загрязнения, химического загрязнения приводит к ухудшению генотипического здоровья людей (Бондаренко Л.В. с соавт., 2015; Омирбаева С.М. с соавт., 2008).

Развитие адаптационной физиологии крайне важно и для современной медицины, которая является теоретической основой единства противоположностей здоровья и болезни, а приспособление человека к окружающей среде представляет собой третью составляющую в системе «человек и природа». Экологическая или адаптационная физиология человека выявляет факторы риска для здоровья человека в конкретных условиях среды обитания. Адаптация каждой этнической группы тесно связана со средой обитания, и эти



параметры можно обнаружить в генотипе, морфологических, функциональных и метаболических характеристиках каждого этноса.

Сохранение уникального генофонда каждого этноса является основой для медицины, направленной на выявление соответствующих генов, регулирующих приспособительные реакции человека к тем или иным климатическим особенностям. Такие знания позволят в дальнейшем облегчить людям, мигрирующим по тем или иным причинам в новые климатические условия, пройти адаптационный период, а, возможно, и получить необходимое медико-биологическое сопровождение для наилучшей адаптации в новых условиях окружающей среды. Элементный гомеостаз организма особенно важен в детском возрасте, поскольку именно дети способны легко адаптироваться к новым условиям, демонстрируя широкие возможности генотипа человека к расширению нормы реакции на факторы окружающей среды. Изучение этнических особенностей позволило определить ряд закономерностей здоровья организма человека, например:

- буряты характеризуются более ригидным ритмом сердца, более длинным периодом вазомоторных волн, уменьшением поверхности тела,
- жители Северного Кавказа (карачаевцы, кабардинцы) отличаются структурой крови, концентрацией гомоцистеина и пониженным риском развития сердечно-сосудистой патологии,
- тувинцы и алтайцы характеризуются повышенной встречаемостью левшей и амбидекстров,
- коренные жители Приамурья не переносят коровьего молока, в связи с лактазной недостаточностью,
- северные народы не переносят алкоголь, в связи с отсутствием у них алкогольдегидрогеназы.

После расшифровки генома человека выявлены особенности характерных для того или другого этноса специфических защитных механизмов, например, белковый тип питания у якутов, выполняет роль профилактического средства,

повышая устойчивость клеточных мембран при воздействии неблагоприятных условий окружающей среды. Таких примеров в литературе накоплено довольно много, что свидетельствует о существенном влиянии климато-экологических условий на иммунный гомеостаз популяций человека на разных территориях (Агаджанян Н.А. с соавт., 2014).

Основными органами иммунной системы человека являются костный мозг и тимус, выполняющие центральную функцию по выработке иммунных тел, а селезенка, лимфатические узлы и лимфоидная ткань характеризуются как периферические иммунные органы, обеспечивающие дополнительную функцию по выработке иммунных тел и объединенные в единую систему с центральными иммунными органами. Стромальные клетки костного мозга (адипоциты, фибробласты и др.) контролируют гемопоэз как за счет прямых контактов с клетками-предшественниками, так и за счет секреции цитокинов, стимулирующих дифференцировку иммунных тел. К ингибирующим цитокинам относятся интерферон-гамма, тумор-некротический фактор, а продуцентами этих компонентов являются макрофаги и лимфоциты. В костном мозге созревают и В-лимфоциты, которые являются предшественниками Т-лимфоцитов и естественных клеток-киллеров (Фрейдлин И.С., 1998).

О воздействии разных факторов окружающей среды на иммунный гомеостаз свидетельствуют и исследования, проведенные Б.А. Ревичем (Ревич Б.А., 2008, 2009). Участвовавшие в последнее время наводнения, штормы, тайфуны, ураганы в Российской Федерации стали существенным фактором, влияющим на состояние здоровья населения Якутии, Ставрополья, Приморья и других регионов России.

Иммунологический гомеостаз жителей северных регионов и неблагоприятных в техногенном отношении территориях характеризуется иммунодефицитом населения, коррелятивно связанных с величиной промышленного загрязнения и длительностью холодого воздействия

отрицательных температур (Туманова М.С. с соавт., 2014; Дядик В.В.с соавт., 2022).

Колебания гелиогеофизической активности, а также изменение гравитационного поля существенно влияют на неспецифическую резистентность человеческого организма, особенно сильно колебания этого показателя отмечаются в мегаполисах (Карелин А.О. с соавт., 2008).

Выше представленная информация подтверждает роль иммунной системы в управлении физиологическими процессами организма и в адаптации к меняющимся условиям окружающей среды (Черешнев В.А. с соавт., 2002).

### **1.3 Климатоэкологические особенности Северо-Западного федерального округа (г. Вологда и г. Архангельск) и их влияние на физиологическое состояние иммунного гомеостаза населения**

#### **1.3.1 Особенности влажно-континентального климата (г. Вологда)**

Вологда и ее окрестности относятся к влажно-континентальной климатической области умеренного пояса, где наблюдаются воздушные массы умеренных широт. Для Вологды характерна продолжительная (около 5 месяцев) зима, неустойчивая весна, относительно короткое (часто менее 3 месяцев) умеренно теплое лето, длительная сырая осень (Швер Ц.А. с соавт., 1988; Векс Н.Е. с соавт., 2018).

Среди всех климатообразующих факторов на территории Вологды наиболее важны циркуляционные процессы. Примерно в 55 % случаев погода определяется циклонами, а 40 % всех дней в году подвержено воздействию атлантических циклонов. Значительная изменчивость погоды определяется частым смещением воздушных масс. Город Вологда находится под воздействием различных типов воздушных масс. Регулярное движение таких циклонов создает теплый зимний фон. Летом эти циклоны приносят в регион холодный влажный воздух с северо-запада и способствуют формированию жаркой погоды с проливными дождями и

грозами под влиянием южных циклонов (Карандашева Т.К., 2012; Попова Л.В., 2017).

Климатические условия в Вологде характеризуются повышенным количеством осадков, высокой влажностью воздуха и сильной облачностью (Карандашева Т.К., 2012; Швер Ц.А. с соавт., 1988).

Таким образом, для Вологды характерен умеренно континентальный климат лесной зоны, с умеренно-теплым летом, продолжительной умеренно-холодной зимой и неустойчивым режимом погоды. На климат Вологды влияет ряд факторов, таких как географическое положение, снижение уровня солнечной радиации, в том числе УФ-излучения, и циклоны. Характерной особенностью климата Вологды являются быстрые и резкие изменения погодных условий (Карандашева Т.К., 2012; Шевелев Н.Н. с соавт., 2007).

Вологда, как и весь Северо-Запад России, за последние десятилетия подвергалась изменению некоторых климатических условий, таких как снижение годовых значений суммарной и прямой солнечной радиации до 10 %, уменьшение количества осадков, особенно в осенние и весенние периоды (Шевелев Н.Н. с соавт., 2007).

При этом следует отметить, что показатели микроклимата Вологды могут существенно отличаться от климатических характеристик естественной природной среды региона, поскольку каждый город оказывает значительное влияние на окружающую среду, что вызывает образование своего собственного уникального климата. Особенности развития города, количество тепла, вырабатываемого различными техногенными действиями и сооружениями, уровень загрязнения воздуха промышленными выбросами являются ключевыми аспектами, формирующими мезо- и микроклимат Вологды (Попова Л.В., 2017).

### **1.3.2 Особенности субарктического климата (г. Архангельск)**

Архангельская область расположена на северо-западной европейской части России, что обуславливает специфику ее климатической зоны. Она расположена в

3 климатических зонах – арктической, субарктической и влажно-континентальной. Город Архангельск – административный центр Архангельской области, расположенный в субарктической зоне (Распоряжение Правительства Архангельской области № 46-рп., 2016; Состояние окружающей среды в муниципальном образовании «Город Архангельск» в 2014 году., 2015; Sharkova E.A. с соавт., 2017).

Погода в Архангельске отличается продолжительной умеренно холодной зимой и коротким прохладным летом. К особенностям климата относится высокая влажность и среднемесячные температуры воздуха (Состояние окружающей среды..., 2015). Архангельск характеризуется суровым климатом с продолжительной зимой и коротким вегетационным периодом, высокой влажностью, сильным заболачиванием и низкой биологической продуктивностью экосистем (Velichkin V. С соавт., 2013).

Большая часть площади этого региона располагается за полярным кругом. Длительность полярной ночи колеблется от суток до 64 дней. Для этого региона характерна многолетняя мерзлота. Территории района характеризуются высокой влажностью воздуха и низкой способностью к испарению (Гудков А.Б. с соавт., 2008; Рощевский М.П., 2006).

Регион характеризуется сезонным колебанием фотопериода от белых ночей летом до практически полярной ночи зимой. Несмотря на то, что лето отличается обильным освещением, а зима световым голоданием, дефицит УФ-излучения продолжается в течение всего года. Процентное содержание кислорода в атмосфере зимой уменьшается (<20 %). Северные территории также являются зоной, где наиболее значительно прослеживаются сдвиги в атмосфере во время повышенной активности солнца. Увеличение солнечной активности следует вместе с интенсивной радиацией электромагнитных волн и эмиссией заряженных частиц (Гудков А.Б. с соавт., 2012; Душкова Д.О., 2013; Карпин В.А., 2014; Сидоров П.И. с соавт., 2004; Shea M.A. с соавт., 2004).

Целлюлозно-бумажная промышленность как важная часть экономики города Архангельска характеризуется воздействием целого ряда неблагоприятных профессиональных факторов, таких как избыточная концентрация химических веществ (включая пыль и аэрозоли), высокотоксичные, раздражающие, аллергические и канцерогенные вещества (включая опасные вещества класса 1 и 2), шумовое загрязнение, вибрации и физиологические эффекты (Gechavez N.P. с соавт., 2019).

Ухудшение экологической ситуации в городах может вызывать повышенная средняя температура воздуха. А снижение температуры воздуха приводит к накоплению загрязняющих веществ от техногенных активностей, так как зимний период и низкие температуры продолжаются в Архангельске не менее 6 месяцев в году (Картошкин А.П. с соавт., 2014).

### **1.3.3 Влияние климатоэкологических особенностей северных территорий на физиологическое состояние иммунного гомеостаза населения**

Экстремальные климатические условия, характерные для северных территорий европейской части РФ, Сибири, Дальнего Востока, отрицательно влияют на здоровье населения. В этих регионах негативным фактором являются не только низкие температуры, но и полярная ночь, магнитные бури, биологические сумерки, многолетние мерзлые грунты, недостаток кислорода в воздухе (Солонин Ю.Г. с соавт., 2017).

В северных районах России климатогеографические условия, такие как колебания температуры воздуха в широком диапазоне до 60 °С, резкое сокращение дневного освещения в осенний и зимний период, и снежный покров, который держится в течение 6–7 месяцев, обуславливают повышение нагрузки на адаптационные возможности организма, что в свою очередь не может быть безвредным при длительном пребывании в этих условиях. Это считается фактором стресса, приводящего к мобилизации ресурсов организма. Адаптация происходит, когда организм человека взаимодействует с окружающей средой

длительный период, в результате чего устанавливается определенная степень гомеостатической регуляции физиологических процессов. Дезадаптация с последующим развитием патологических нарушений может возникать при высокой интенсивности воздействия климато-экологических факторов (Григорьева Е.А., 2019; Клейн С.В. с соавт., 2022).

Выявление функционального состояния иммунной системы человека в разных условиях среды обитания является важным предметом физиологических исследований. Ряд популяций в Северо-Западном округе РФ, где сконцентрированы крупные промышленные предприятия и преобладает дискомфортный климатический режим, отличается существенными изменениями показателей иммунного статуса в средних значениях и высокой частотой определенных вариантов иммунных дисбалансов (Евсеева И.В., 2010).

На функциональные процессы негативно влияет снижение уровня комфортности северных регионов, приводя к трем группам изменений: увеличение уровня метаболических затрат для поддержания гомеостаза и баланса обмена вещества, раннее исчерпание резервных возможностей, задержка процессов возрастного развития разных функциональных систем (Щеголева Л.С. с соавт., 2016).

Воздействие изменения климата может затронуть иммунную систему в нескольких аспектах. Прежде всего, это происходит потому, что иммунная система не приспособляется к меняющейся ситуации и механизмам воздействия инфекционных и эпидемиологических возбудителей. Напряжение иммунного ответа, инициированного стрессорами, повышается при экстремальных неблагоприятных климатических условиях. Низкая активность естественных киллеров, Т-хелперов и цитотоксических лимфоцитов связана со стрессовыми психологическими состояниями (Собуров К.А. с соавт., 2017).

В частности, при изучении особенностей иммунной системы жителей северных регионов показано, что в дестабилизирующей фазе адаптации к новым климатическим условиям происходит увеличение содержания разных популяций

иммунных клеток, для которых характерны разные генетически детерминированные варианты в результате воздействия экзогенных нестандартных факторов. Затем при стабилизирующей фазе их содержание снижают путем отрицательного отбора клеток, имеющих иммунопатологические признаки. Подвергаясь воздействию экстремальных факторов на протяжении жизни нескольких поколений (систематическая фаза), формируются новые структурные иммунные популяции. Поэтому модели иммунологической структуры различаются у представителей коренных и иммигрантских популяций (Шубик В.М., 2011).

Исследования подтверждают модуляцию гуморальных и клеточных иммунных ответов, а также развитие аутоиммунных реакций у прибывшего населения и их нового поколения в северных регионах (Добродеева Л.К. с соавт., 2004; Жилина Л.П., 2006; Троценко А.А. с соавт., 2006).

Адаптационные реакции на экстремальные климатические условия у коренных жителей северных территорий включали снижение активности подавляющих процессов образования антител, укрепление механических способов врожденной иммунной защиты (например, на Чукотке), повышение концентрации аутоантител (например, у ненцев и саамов). Когда эти изменения становятся обычным явлением в результате адаптации, они приводят к преждевременному старению, влияющему, в частности, на дыхательную и сердечно-сосудистую системы (Шубик В.М., 2011).

Сходные данные получены и при изучении статуса иммунной системы лиц, приехавших в другие регионы с неблагоприятными климатическими условиями. Так, при исследовании лиц, проживающих на Камчатке менее года, обнаружены изменения ряда клинических показателей, которые указывают на напряжение гуморальных механизмов иммунной защиты. Наиболее выраженные изменения касаются субпопуляционного состава лимфоцитов и концентрации иммуноглобулинов крови (Меджидова Х.М. с соавт., 2017).



Гиперчувствительность считается особым свойством иммунной системы у жителей северных регионов. В зависимости от места жительства и условий работы на Севере уровень аутоантител к различным собственным клеткам, белкам и гормонам, в том числе эритроцитам, лейкоцитам, ДНК, РНК, инсулину, тиреоглобулину и др., был значительно повышен, несмотря на тот факт, что обследованные лица практически здоровы и у них не выявлено признаков аллергии (Добродеева Л.К., 2010).

Филиппова О.Е. с соавторами выявили механизм компенсации иммунной защиты в организме людей, проживающих на Севере, на примере жительниц Мурманской области в возрасте старше 40 лет. Происходит повышение концентрации Т-субпопуляций, и в условиях дефицита  $CD3^+$  и  $CD5^+$  в крови формируется повышенное содержание  $CD8^+$ , что трактуется авторами как проявление механизма иммунной защиты в экстремальных климатоэкологических условиях обитания на Крайнем Севере (Филиппова О.Е. с соавт., 2019).

Изучая иммунный статус жителей Мурманской области и Карелии, показано, что более высокая бактерицидная активность кожи свойственна детям и подросткам, более высокие показатели анатомо-физиологического барьера выявлены у жителей Мурманской области. Анализ показателей крови демонстрирует существенное превышение гликогена в лимфоцитах в обоих регионах, при этом концентрация моноцитов существенно снижается у жителей, как Мурманской области, так и Карелии (Троценко А.А. с соавт., 2010).

В условиях Крайнего Севера у детей отмечено сокращение резервных возможностей организма в стимуляции фагоцитарной защиты и аутосенсibilизации. Это явление подтверждается активизацией пролиферации Т-лимфоцитов, снижением процессов дифференцировки Т-клеток и, в меньшей степени, В-клеточного звена, что влияет у северян на расширение пределов колебаний содержания иммунологических параметров периферической крови и способствует сокращению резервных возможностей регуляции иммунного гомеостаза (Щёголева Л.С., 2010).

## **1.4 Климатоэкологические особенности Республики Южной Осетии (г. Цхинвал) и их влияние на физиологическое состояние иммунного гомеостаза населения**

В Республике Южная Осетия (далее РЮО) климатические условия относятся к горному климату, похожему на климат кавказских республик Российской Федерации, и характеризуются снижением атмосферного давления, интенсивной солнечной радиацией, высоким уровнем ультрафиолетового излучения. Эти условия довольно благоприятны для человека, обеспечивают увеличение жизненной емкости легких, способствуют повышению количества эритроцитов и гемоглобина (Заяц Д.В., 2004; Värtsch P. с соавт., 2007).

Общая площадь РЮО составляет 3900 км<sup>2</sup>. 90 % территории располагается на высотах более 1000 м. Температурные пределы весьма благоприятны и колеблются от -2–6 °С в январе до +13–20 °С в августе, а уровень осадков в среднем составляет 598 мм. Горный Кавказский хребет не позволяет проникнуть в РЮО холодным северным ветрам, поэтому в целом климат на этой территории можно охарактеризовать как теплый умеренный. Южные территории республики характеризуются степным сухим климатом, но по мере поднятия в горы на высоту до 2000 м климат переходит в умеренно-влажный. Высокогорный регион РЮО характеризуется наличием ледников и вечных снегов (Дзагоев А.Д., 2003; Заяц Д.В., 2004).

В республике четко выражена высотная поясность и принято деление на четыре типа климата:

- умеренная холодная зима и жаркое лето, характерные для сухого степного климата и концентрирующиеся на уровне 400–1000 м над уровнем моря,
- умеренно-холодная зима и продолжительное лето, характерные для умеренно-влажного климата и концентрирующиеся на высоте 200–2200 м над уровнем моря,

- холодная и продолжительная зима и прохладное лето, характерные для влажного климата и концентрирующиеся на высоте 2200–3000 м над уровнем моря,
- вечные снега и ледники, характерные для высокогорного влажного климата и концентрирующиеся на высоте свыше 3000 м над уровнем моря.

В республике насчитывают более 120 минеральных источников. И минеральная, и пресная вода высокого качества. Именно природные климатические ресурсы обеспечивают довольно высокий уровень иммунного статуса коренного населения Южной Осетии (Дзагоев, А.Д., 2003).

В условиях горно-континентального климата местные жители заболевают меньше, чем прибывшие неакклиматизированные и неадаптированные к горным условиям люди. Существенным фактором, по мнению авторов, является интегральный фактор, включающий сочетанное влияние скорости ветра и температуры окружающей среды, а также барометрическое давление (Китаев М.И. с соавт., 2009; Wickens C.D. с соавт., 2015).

Есть мнение, что длительное проживание в горах часто приводит к нарушениям иммунной системы, вызванным возмущениями на оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники или симпатической нервной системы (Oliver S.J. с соавт., 2012 и 2013; Walsh N.P. с соавт., 2011). Климатические особенности горных условий, такие как воздействие гипоксии, ультрафиолетового излучения и холода, могут оказать физиологическое воздействие на иммунную систему человека и сделать ее более восприимчивой к различным инфекционным и аутоиммунным заболеваниям (Mishra K. с соавт., 2010).

Скребнева Л. А. с соавторами (Скребнева Л.А. с соавт., 2006) по результатам изучения иммунного статуса населения Краснодарского края и жителей Республики Адыгея установили, что у адыгейцев уровень активации В-лимфоцитов и гуморальной составляющей иммунной системы выше, чем у краснодарцев, что может быть объяснено влиянием особенностей горного климата в Северо-Кавказском регионе.

Горные условия отличаются, прежде всего, низким содержанием кислорода по мере продвижения вверх. Поэтому жители высокогорных селений обладают определенными свойствами крови и других систем жизнедеятельности, позволяющих им адаптироваться в специфических условиях окружающей среды, характерной для горных ландшафтов. На высоте до 3000 м, кроме гипоксии, на состояние иммунитета влияют и ультрафиолетовая инсоляция, и низкая температура воздуха, и ряд других факторов (Агаджанян Н.А., 1979; Вязицкий П.О. с соавт., 1984; Миррахимов М.М., 1981; Richalet J.P. с соавт., 2015). Однако, как свидетельствуют работы Richalet J.P. с соавторами и Вязицкого П.О. с соавторами, нехватка кислорода становится главным фактором. В своих исследованиях ученые показали, что для горцев, проживающих на высоте свыше 3500 м над уровнем моря, количество Т-лимфоцитов снижается, а содержание В-лимфоцитов и иммуноглобулинов повышается. В условиях высокогорья стойко возрастает число В-роzetкообразующих клеток, также интенсифицируется синтез иммуноглобулинов. У людей, попадающих в условия высокогорья, но не адаптированных к ним, отмечается недостаточность Т- и В-звеньев иммунитета, у них проявляется стойкая Т-лимфопения, понижается содержание клеток-хелперов и повышается число клеток-супрессоров. Существенное влияние кислородного голодания люди начинают ощущать уже на высоте 2000-2500 м над уровнем моря. Особенно низким показатель содержания Т-лимфоцитов оказался у горцев Памира. Снижение функциональной активности Т-клеток у аборигенных горцев соответствует высоте, к которой они адаптированы. Чем выше уровень гор, тем ниже содержание Т-лимфоцитов. В процессе адаптации Т-звено иммунитета устанавливается на фоновом уровне в течение 30 дней, а В-звено иммунитета медленно адаптируется к изменяющимся условиям среды (Вязицкий П.О. с соавт., 1984; Китаев М.И. с соавт., 2009; Richalet J.P. с соавт., 2015).

Механизмы приспособления организма к гипоксии являются очень важными для понимания адаптации людей не только к горным условиям, которая

необходима для спортсменов, военнослужащих и других групп людей, вынужденных перемещаться в условия высокогорья. Агаджанян Н.А. в своих исследованиях установил, что при создании гипоксических смесей добавка углекислого газа приводит к улучшению газообмена, в органах и тканях раскрываются резервные капилляры, а кривая диссоциации оксигемоглобина сдвигается вправо (Агаджанян Н.А., 1979). В то время как в работе Сашенкова С.Л. с соавторами установлено состояние дефицита общих Т-лимфоцитов, Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов со снижением активности апоптоза на фоне повышения содержания лимфоцитов с рецептором к интерлейкину у спортсменов, занимающихся анаэробными видами спорта (Сашенков С.Л. с соавт., 2017).

Берова М.О. в своих исследованиях показала, что подростки реагируют на снижение парциального давления кислорода более негативно, чем дети или взрослые, т.е. их адаптивные возможности ниже, что необходимо учитывать при организации различных мероприятий в горных районах (Берова М.О., 2007). У подростков в условиях гипоксии адаптация сопровождается увеличением числа В-лимфоцитов и сывороточных иммуноглобулинов. Тренировки в условиях гипоксии в течение 15-20 дней обеспечивают развитие компенсаторных механизмов организма. Усиливаются функции внешнего дыхания, дыхательная функция крови, а улучшение функционального состояния гуморального иммунитета сопровождается повышением концентрации иммуноглобулинов в крови.

Изучая показатели окислительного гомеостаза у горцев, показано, что нехватка селена может угнетать клеточно-гуморальный иммунитет, поскольку при дефиците этого элемента нарушается баланс между активностью антиоксидантной защиты и прооксидантами в организме (Собуров К.А. с соавт., 2014). Также в гористой местности играет йод важную роль при профилактике иммунопатологических и аллергических синдромов (Цаболова З.Т., 2014).

Сухова М.Г. с соавторами, изучая адаптацию здоровых людей в условиях высокогорья, показали, что небольшие физические нагрузки, например, ходьба на

расстояние 2–3 км в день в период приспособления к климату горных условий, благоприятна для людей и способствует привыканию к нехватке кислорода. Более высокие нагрузки (до 15 км в день) могут привести к срыву адаптационных механизмов (Сухова М.Г. с соавт., 2009).

Как показала в своем обзоре Li M. и др. (Li M. с соавт., 2017), горные условия (низкое барометрическое давление, перепады ночных и дневных температур) способствуют усилению гемопоэтических функций костного мозга, стимулированию иммунной системы, в результате чего организм способен повышать скорость обмена веществ и усиливать защитные функции организма.

Однако некоторые проведенные в горных условиях исследования для изучения иммунной функции показывают, что активность естественных киллеров и гуморального иммунитета либо не изменяются, либо усиливаются. Наряду с этим, исследования показывают, что опосредованная Т-клетками иммунная функция нарушается при проживании на высотах, и, следовательно, она является вероятной причиной, ответственной за увеличение заболеваемости в этих условиях (Фассо М. с соавт., 2005; Oliver S.J. с соавт., 2013).

### **1.5 Климатоэкологические особенности Сирии (г. Алеппо) и их влияние на физиологическое состояние иммунного гомеостаза населения**

Сирия – страна в Юго-Западной Азии. По координатам страна ограничивается 32°19' и 37°20' северной широты и 35°43' и 42°25' восточной долготы. Сирия разделяется на 4 основные топографические зоны: прибрежная зона; горная зона, центральная зона (включает равнины) и зона пустынных равнин. (Central Intelligence Agency. Syria. In The world factbook; Kywan K., 2015)

Сирия характеризуется средиземноморским климатом, который является внетропическим с интенсивными осадками в прохладное или довольно холодное время года. Лето, которое является самым жарким периодом года, характеризуется сухим климатом. Среднегодовая температура колеблется в диапазоне от 13 °С до 19 °С. Зимой температура часто опускается ниже 0 °С во всех регионах, кроме прибрежных, а летом может повышаться до 45 °С. Суточные

различия между максимальной и минимальной температурами, как правило, довольно высоки в большинстве районов страны. Эта разница иногда достигает 23 °С в центральной области и около 13 °С в прибрежной зоне (Kywan K., 2015).

Алеппо топографически относится к центральной зоне, средняя высота над уровнем моря колеблется от 370 до 470 м, имеет холодный семиаридный (полусухой) климат. Среднегодовое количество осадков составляет 329,4 миллиметра, выпадающих в основном зимой (Arab Organization for Agricultural Development; Jalab A., 2007; Kywan K., 2015).

Средняя относительная влажность в год составляет (58–59 %), а УФ индекс колеблется от 2 в декабре до 12 в июле (Primo F., 2012; Weather online).

Населенные пункты в Алеппо полностью окружены промышленными заводами, такими как химические, фармацевтические, текстильные, пластмассовые, металлургические, деревообрабатывающие, камнеобрабатывающие, бетонные и пищевые, что вызывает загрязнение окружающей среды, в частности воздуха и воды (Nassan A., 2015).

Автомобильные выхлопные газы являются основной причиной загрязнения воздуха в Алеппо, так как они формируют 36 % загрязняющих веществ. Содержание серы в сирийском дизеле в 10 раз превышает мировой показатель, в итоге содержание оксида серы, монооксида углерода и оксидов азота в воздухе в 2 раза выше мировой нормы (Al Swady M.D., 2018).

В Алеппо была зарегистрирована самая высокая концентрация взвешенных твердых частиц (ТЧ) среди крупных городов Сирии, что является часто используемым косвенным показателем уровня загрязнения воздуха. В их состав в основном входят сульфаты, нитраты, аммиак, озон, сажа, минеральная пыль и вода, причем среднесуточная концентрации взвешенных твердых частиц с размером 10 микрометров или меньше (ТЧ<sub>10</sub>) в 5,5 раза превышает нормальное значение Всемирной организации здравоохранения, а частиц с размером 2,5 микрометра или меньше (ТЧ<sub>2,5</sub>) в 7 раз превышает нормальное значение (Рекомендации ВОЗ по

качеству воздуха, касающиеся твердых частиц, озона, двуокиси азота и двуокиси серы; Чанчаева Е.А. с соавт., 2019; Al Swady M.D., 2018).

Климатические условия в Алеппо, в частности колебание температуры окружающей среды между сезонами, начиная от ниже 0 °С зимой до выше 40 °С летом, отражаются на здоровье населения (Primo F., 2012); это влияние усиливается неизолрованными зданиями и отсутствием центрального и печного отопления.

Загрязнение воздуха твердыми частицами способствует стимулированию врожденных иммунных реакций путем продуцирования провоспалительных цитокинов посредством активации сигнального пути через толл-подобные рецепторы. Также они способны модифицировать приобретенные иммунные реакции, восприимчивость может варьироваться в зависимости от возраста (Miller R. с соавт., 2014; Mishra R. с соавт., 2020). Интересно, что ТЧ<sub>10</sub> подавляют врожденный иммунитет и значительно повышают возможность РНК-вирусов на репликацию (Mishra R. с соавт., 2020).

Некоторые исследователи предполагают, что повышение концентрации в частности ТЧ<sub>2,5</sub> вызывают нарушение иммунорегуляторного механизма (Th1/Th2), так как они индуцируют интерлейкины 4 и 13 и ингибируют интерферон-гамма, что приводит к увеличению Th2 за счет Th1 (Lee A. с соавт., 2015; Wei T. с соавт., 2018). Наряду с этим, была найдена связь между уровнем ТЧ<sub>2,5</sub> с концентрациями Т-лимфоцитов с рецептором CD4<sup>+</sup> и цитотоксическими лимфоцитами CD8<sup>+</sup>. Эта связь предполагает, что увеличение концентрации ТЧ<sub>2,5</sub> в воздухе вызывает снижение концентрации Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>) и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>) (Zhao J. с соавт., 2013).

Таким образом, состояние здоровья и физиологические возможности организма человека напрямую взаимосвязаны с климатогеографическими и экологическими условиями среды обитания.



## 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено в лаборатории физиологии иммунокомпетентных клеток Института физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН им. академика Н. П. Лаврова, г. Архангельск, РФ и биохимической лаборатории факультета естественных наук Университета Алеппо, Сирия.

Проанализированы результаты обследования 164 человек (Таблица 1), проживающих в разных климатических регионах: г. Архангельск Архангельской области РФ (субарктический климат), г. Вологда Вологодской области РФ (влажный континентальный климат с теплым летом, на границе субарктического климата), г. Цхинвал в Южной Осетии (влажный континентальный горный климат) и г. Алеппо в Сирии (семиаридный климат). Все обследуемые разделены на 2 возрастные группы: 1-я группа, 20–39 лет, и 2-я группа, 40–60 лет.

Таблица 1 – Количество и регионы проживания обследуемых

Регион	Группа			
	20-39 лет		40-60 лет	
	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины
Субарктический	–	18	–	15
Влажно-континентальный	10	–	27	–
Горный	19	–	15	–
Семиаридный	15	15	15	15

Все обследованные являются коренными жителями своего региона проживания, практически здоровыми (1-2 группа здоровья) и относятся по интенсивности общих энергозатрат организма в процессе труда к категории работ Ia и Ib согласно СанПин.

Забор периферической крови и первичный анализ выполнены в осенне-зимний период у практически здоровых добровольцев г. Архангельска на базе лаборатории физиологии иммунокомпетентных клеток ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН и в г. Алеппо – в биохимической лаборатории факультета естественных наук Университета Алеппо, Сирия. У лиц, проживающих в г. Вологда, и г. Цхинвал,

материал собран и первично обработан в экспедиционных условиях в осенне-зимний период.

Комплекс исследования параметров системы крови включал изучение лейкограммы, определение общего содержания лейкоцитов в периферической крови, реакции фагоцитоза (нейтрофилы, моноциты и эозинофилы) и фенотипирование лимфоцитов: лимфоциты с маркером CD10<sup>+</sup> (к рецепторам лимфопролиферации), с рецептором к трансферрину CD71<sup>+</sup>, лимфоциты с маркером зрелых дифференцированных Т-клеток CD3<sup>+</sup>, с маркером общих Т- и В-1 клеток (CD5<sup>+</sup>), естественные киллеры CD16<sup>+</sup>, Т-хелперы CD4<sup>+</sup>, цитотоксические Т-лимфоциты CD8<sup>+</sup>, активированные лимфоциты HLA-DR<sup>+</sup>, В-лимфоциты CD22/20<sup>+</sup> и апоптоз (лимфоциты, экспрессирующие маркер CD95<sup>+</sup>).

Лейкоцитарную формулу определяли стандартным методом приготовления, фиксации мазков периферической крови и окрашивания по Романовскому – Гимзе.

Процентное содержание субпопуляций лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD5<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD10<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD22/20<sup>+</sup>, CD71<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>) определяли методом непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием моноклональных антител («Сорбент», г. Москва) на препаратах лимфоцитов типа «высушенная капля» с применением пероксидазного конъюгата и окрашиванием раствором хромогена для анализа в иммерсионной микроскопии.

После выделения в градиенте фиколл-урографин 0,5 мл лейкоцитов наносили каплю полученной взвеси на предметное стекло, осторожно помещали его на 20 мин в бытовой холодильник при 4 °С. Таких капель на стекле может быть до 6. По завершении инкубации остатки жидкости высушивали при комнатной температуре. На высушенную каплю наносили 20 мкл 0,3 %-го раствора перекиси водорода (1 мл 3 %-ой аптечной перекиси и 9 мл дистиллированной воды) на 10 мин при комнатной температуре для блокады эндогенной пероксидазы. Каплю промывали 5 раз по 100 мкл аптечного физраствора, стряхивали. Затем наносили 20 мкл хорошо перемешанного

раствора моноклонального антитела, инкубировали 1 ч при комнатной температуре на влажной бумаге или салфетке под чашкой Петри и промывали указанным выше способом. Вновь наносили 20 мкл хорошо перемешанного пероксидазного конъюгата, инкубировали 1 ч, а после окончания инкубации наносили раствор хромогена: одну таблетку диаминобензидина (ДАВ) растворяли в 10 мл аптечного физраствора, добавляли 100 мкл аптечной 3 %-ой перекиси водорода и наносили капли (по 200 мкл) на стекла. Инкубировали от 1 до 10 мин под визуальным контролем до появления окрашивания. Отмывали указанным ранее способом, докрашивали ядра гематоксилином или аптечным раствором бриллиантового зеленого. Считали число клеток с коричневатой зернистостью, опустив объектив микроскопа «Nicon Eclipse» 50i с иммерсионным маслом.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel 2010 и SPSS 20.0 для Windows. Проверку нормальности распределения количественных показателей осуществляли при помощи критерия Шапиро-Уилка. Вследствие отсутствия нормального распределения использовали медиану (Me) с процентильным интервалом 25–75 (Q1–Q3). Соответствие количеств выборок для сравнения между группами определили с помощью теста «Хи-квадрат». Оценка достоверности различий для парных независимых выборок проводилась с использованием критерия Манна-Уитни, для исследования структуры взаимосвязей изучаемых переменных коэффициент корреляции Спирмена. Различия сравниваемых показателей принимались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05–0,001$ .

В целях выявления латентных факторов в структуре параметров системы крови и роли каждого этапа иммунной реакции в формировании иммунного гомеостаза использован метод факторного анализа. Значимое количество факторных совокупностей определяли с помощью статистического критерия Кайзера и критерия Бартлетта, выделение факторов выполняли методом главных компонент. С целью максимизации коэффициентов корреляции в факторных совокупностях проводили вращение факторных нагрузок методом «Варимакс».

Для выявления вклада каждого этапа физиологической иммунной реакции в формирование адаптивного иммунного гомеостаза рассчитали весовое значение иммунологических показателей периферической венозной крови с помощью коэффициентного значения показателя ( $K_n$ ), процента собственной дисперсии ( $\sigma_n$ ) и суммарного процента дисперсии ( $\sigma$ ), полученных по результатам факторного анализа, с использованием следующей формулы (Maqbool S. с соав., 2018; De Vito R. с соавт., 2019):  $\omega = \frac{X \sum_{n=1}^n \sigma_n K_n}{\sigma}$ , причем  $\omega$  – весовое значение показателя,  $X$  – концентрация показателя.

Процент вклада этапа равен суммарному весовому значению всех показателей этапа, умноженному на сто и разделенному на суммарное весовое значение всех этапов.

### 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1 Состояние иммунного гомеостаза у мужчин-жителей субарктического климатического региона

Анализ результатов лейкограммы (рис. 2) указывает, что медианы содержаний общих лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов находятся в пределах физиологических норм с отсутствием статистически значимого возрастного различия.

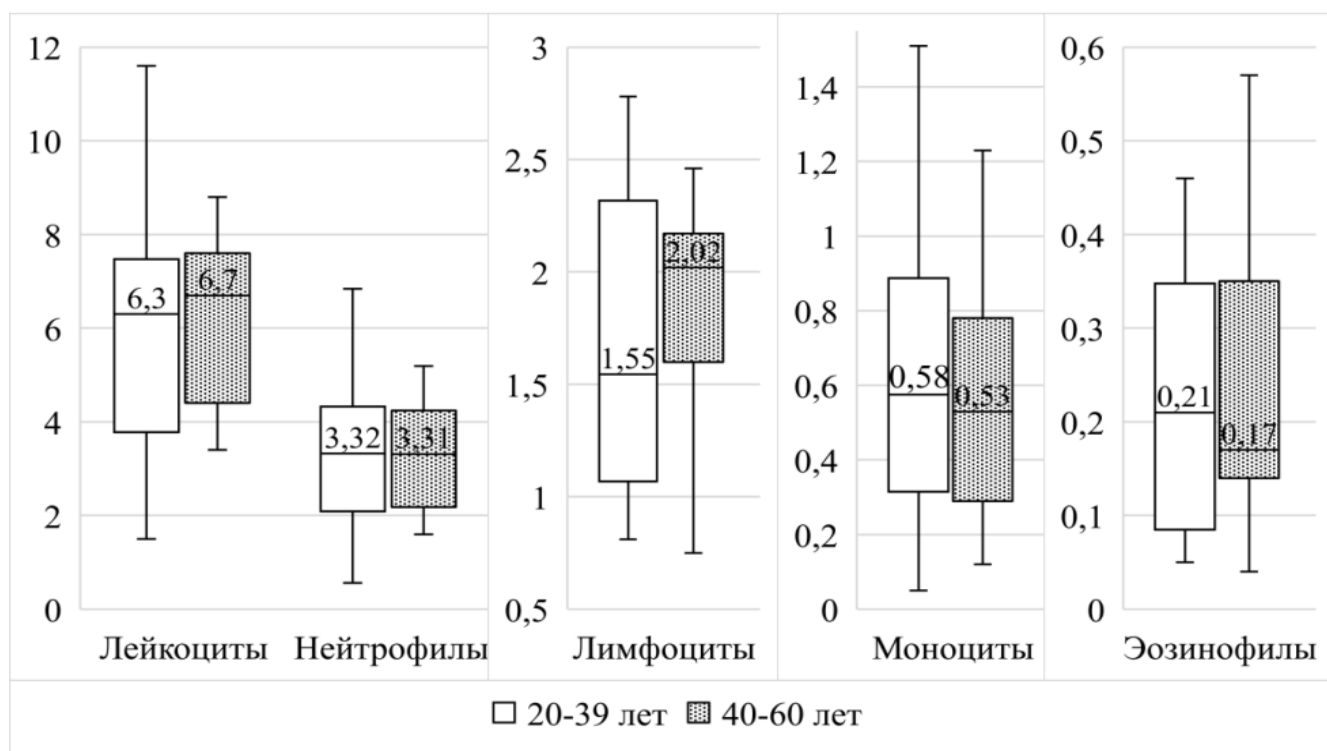


Рисунок 2 – Лейкограмма с указанием медианы у мужчин 20–39 лет и 40–60 лет, жителей субарктического климатического региона,  $\times 10^9$  кл/л.

Изучение частоты регистрации отклонения лейкоцитов от оптимальных физиологических пределов (рис. 3) показывает, что дефицит лейкоцитов встречается в 4 раза чаще у людей 1-ой возрастной группы (27,78 %), чем у 2-ой возрастной группы (6,67 %), ( $p < 0,01$ ).

Дефицит лимфоцитов у лиц 1-ой возрастной группы (44,44 %) встречается в 2 раза чаще, чем у 2-ой возрастной группы (20,00 %), ( $p < 0,05$ ).

Высокое содержание моноцитов и эозинофилов зарегистрировано у 50,00 % и 27,78 % обследуемых 1-ой возрастной группы соответственно.

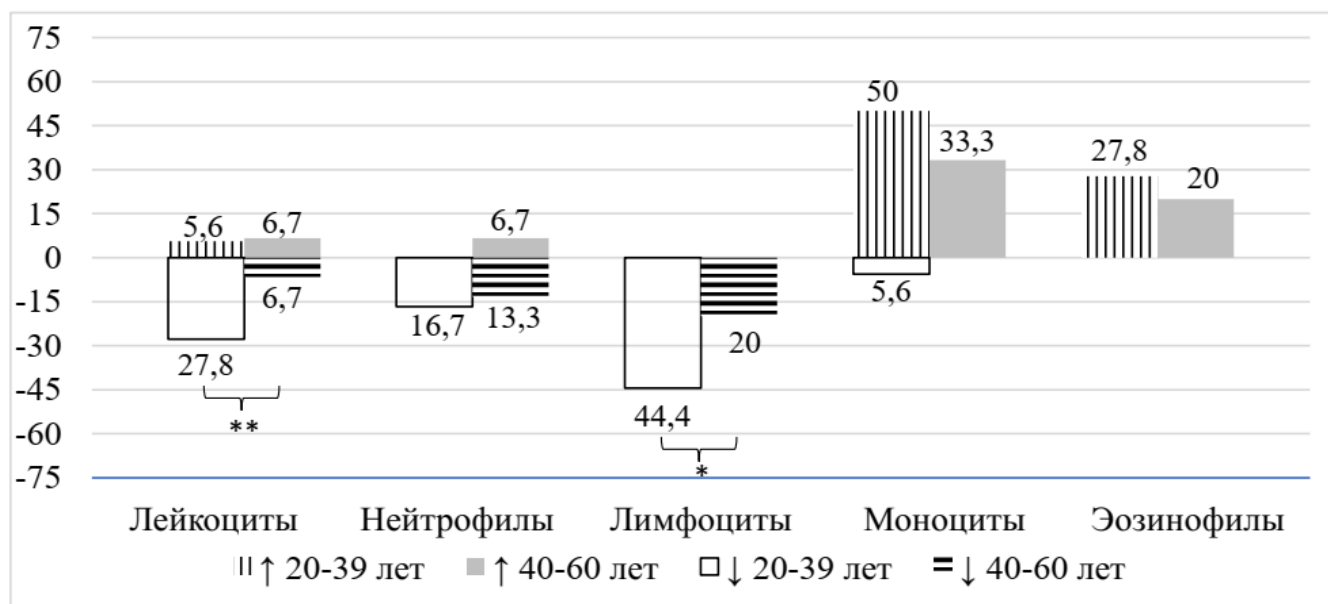


Рисунок 3 – Частота регистрации отклонения содержаний лейкоцитов от оптимальных физиологических пределов у мужчин 20–39 лет и 40-60 лет, жителей субарктического климатического региона, %.

↑ выше нормы, ↓ ниже нормы, отрицательное направление оси указывает на состояние дефицита, а положительное на повышенное содержание.

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$

В то же время повышенное содержание указанных клеток у лиц 2-ой возрастной группы встречается в 1,5 раза реже, чем у лиц 1-ой возрастной группы, (33,33 % и 20,00 % соответственно) с отсутствием статистически значимого различия.

Выявленный дефицит общего содержания лимфоцитов у молодых обследуемых сочетается в 50,00 % случаев с дефицитом общего количества лейкоцитов и в 25,00 % случаев с повышенной концентрацией моноцитов.

У 33,33 % лиц старшей возрастной группы дефицит общего количества лимфоцитов сочетан с дефицитом лейкоцитов. Важно отметить, что у этих же людей регистрируется увеличение концентрации моноцитов. Кроме того, выявлено, что высокое содержание моноцитов сопровождается высокой

концентрацией эозинофилов у 55,56 % и 40,00 % обследуемых 1-ой и 2-ой возрастной группы соответственно. Несмотря на наличие указанных различий, связь между возрастом и содержанием лейкограммы не обнаружена.

При изучении лимфоидных субпопуляций (табл. 2) установлено состояние дефицита содержания, не зависимо от возрастной группы, зрелых дифференцированных лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>), Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>), общего содержания Т- и В-1 лимфоцитов (CD5<sup>+</sup>) и лимфоцитов с маркером к апоптозу (CD95<sup>+</sup>), на нижней границе физиологических норм.

Таблица 2 – Медианы и проценти́ли лимфоидных субпопуляций у мужчин 20–39 лет и 40–60 лет, жителей субарктического климатического региона, × 10<sup>9</sup> кл/л

Показатель	Группа	Q <sub>1</sub>	Медиана	Q <sub>3</sub>	Норма
CD3 <sup>+</sup>	20 – 39 лет	0,21	<b>0,29</b>	0,42	1,00-1,50
	40 – 60 лет	0,25	<b>0,35</b>	0,45	
CD4 <sup>+</sup>	20 – 39 лет	0,22	<b>0,34</b>	1,29	0,40-0,80
	40 – 60 лет	0,25	<b>0,37</b>	0,49	
CD5 <sup>+</sup>	20 – 39 лет	0,21	<b>0,31</b>	0,62	1,00-1,50
	40 – 60 лет	0,24	<b>0,30</b>	0,46	
CD8 <sup>+</sup>	20 – 39 лет	0,19	0,35	1,05	0,20-0,40
	40 – 60 лет	0,25	0,31	0,71	
CD10 <sup>+</sup>	20 – 39 лет	0,16	0,31	1,26	0,05-0,60
	40 – 60 лет	0,17	0,22	0,63	
CD16 <sup>+</sup>	20 – 39 лет	0,30	0,43	0,63	0,25-0,50
	40 – 60 лет	0,39	<b>0,53</b>	0,63	
CD22 <sup>+</sup>	20 – 39 лет	0,34	<b>0,44</b>	0,66	0,19-0,38
	40 – 60 лет	0,35	<b>0,46</b>	0,56	
CD71 <sup>+</sup>	20 – 39 лет	0,28	0,50	0,67	0-0,56
	40 – 60 лет	0,35	0,53	0,55	
CD95 <sup>+</sup>	20 – 39 лет	0,29	0,44	0,60	0,45-0,55
	40 – 60 лет	0,33	0,45	0,62	
HLA-DR <sup>+</sup>	20 – 39 лет	0,31	0,50	0,69	0,34-0,72
	40 – 60 лет	0,30	0,43	0,68	

В то же время зарегистрирована высокая концентрация В-лимфоцитов (CD22<sup>+</sup>), активация естественных киллеров (CD16<sup>+</sup>) и лимфоцитов с рецептором к

трансферрину (CD71<sup>+</sup>) (рис. 4), причем их медианы находятся на верхней границе физиологических норм, не зависимо от возрастной группы.

Наряду с этим, медианы цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>) и лимфоцитов с рецептором к лимфопролиферации (CD10<sup>+</sup>) находятся в пределах физиологических норм с незначительной тенденцией к повышению с возрастом.

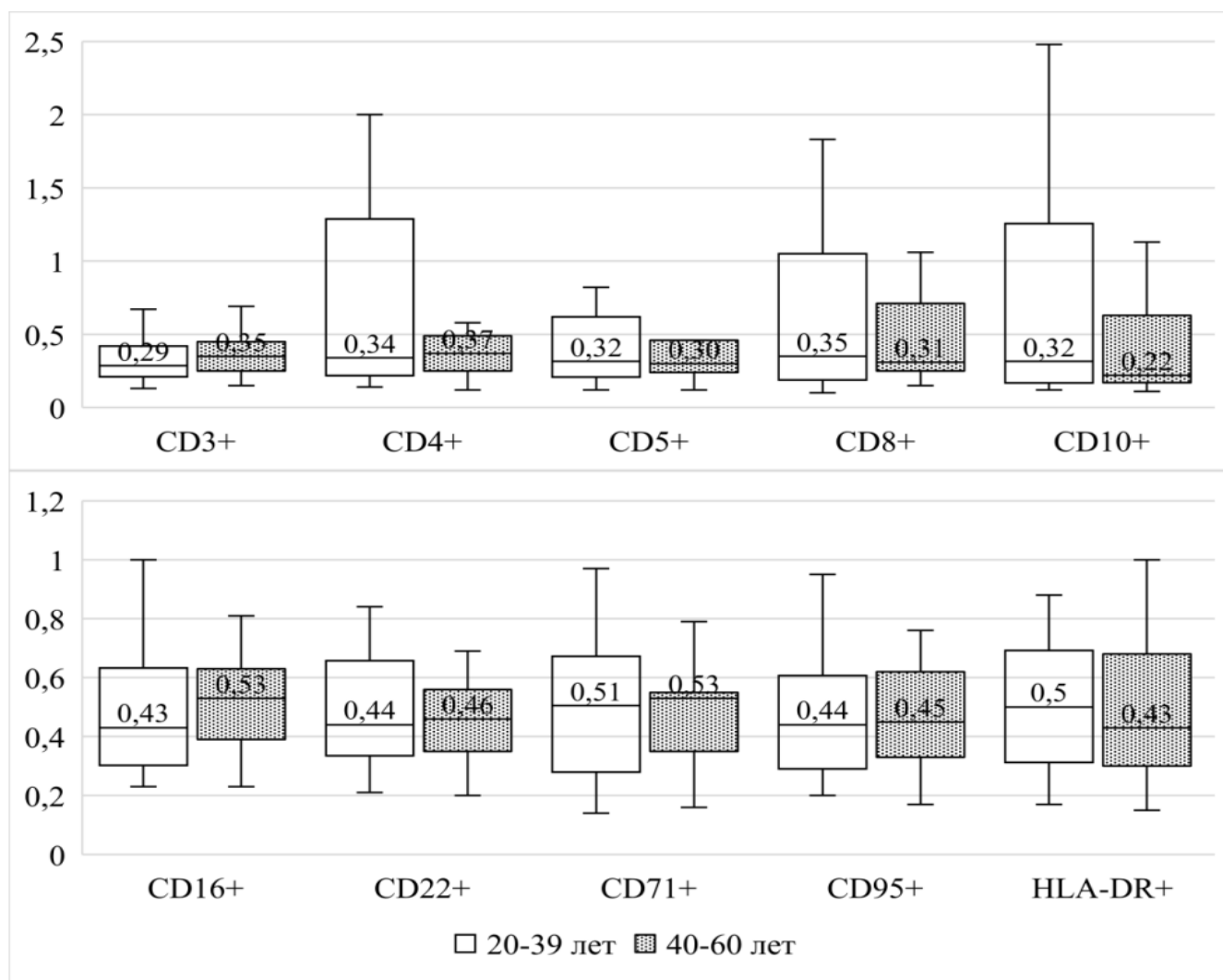


Рисунок 4 – Содержание лимфоидных субпопуляций с указанием медианы у мужчин 20–39 лет и 40–60 лет, жителей субарктического климатического региона,  $\times 10^9$  кл/л.

Следует уточнить, что частота встречаемости иммунных дисбалансов в виде дефицита их содержания, выявленная по маркерам зрелых функционально активных Т-клеток (CD3<sup>+</sup>), общих Т- и В-1 лимфоцитов (CD5<sup>+</sup>) практически у всех обследуемых не зависимо от возрастной группы в 93,3 – 100,0 % (рис. 5)



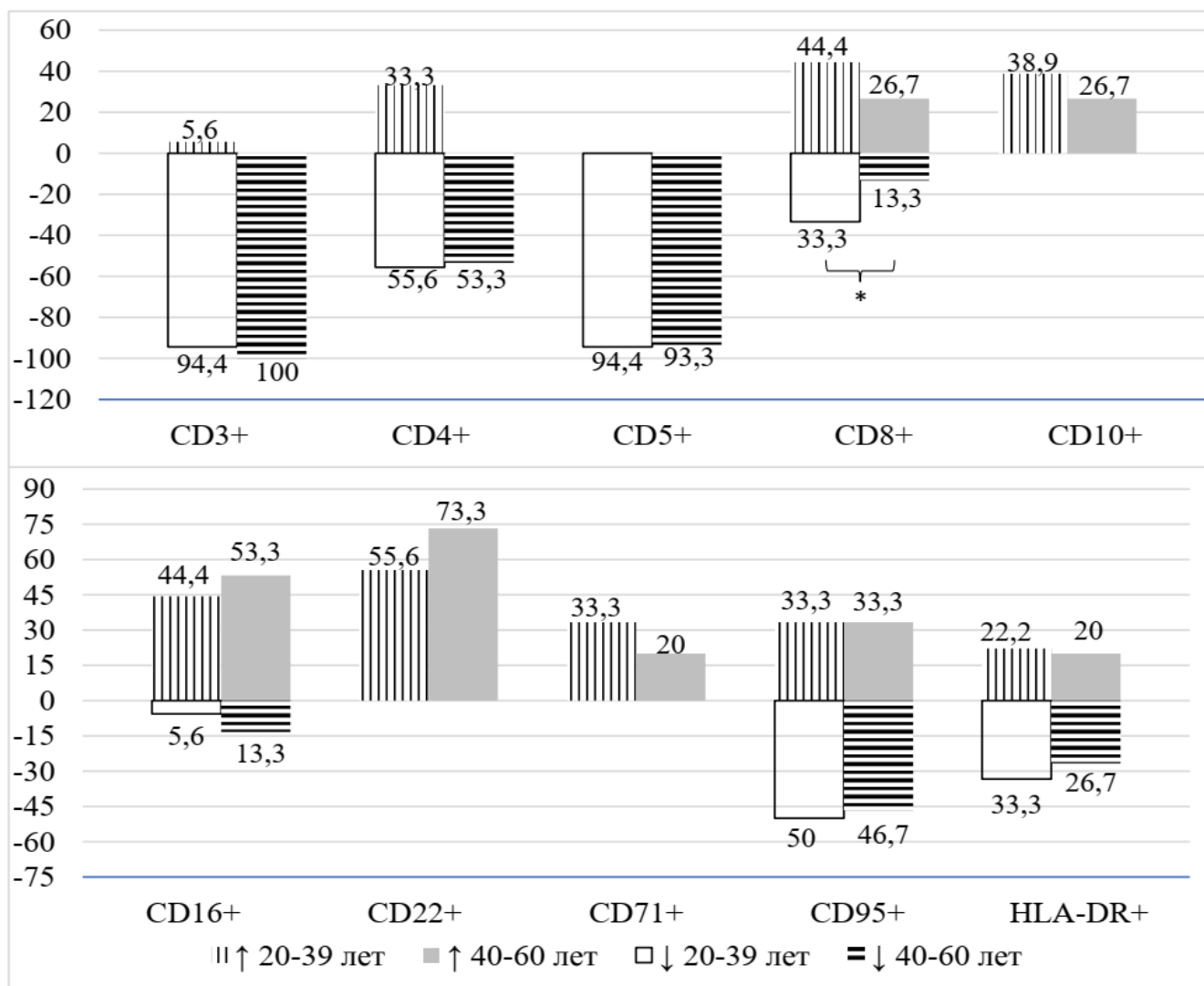


Рисунок 5 – Частота регистрации отклонения содержаний лимфоидных субпопуляций от оптимальных физиологических пределов у мужчин 20–39 лет и 40–60 лет, жителей субарктического климатического региона, %.

↑ выше нормы, ↓ ниже нормы, отрицательное направление оси указывает на состояние дефицита, а положительное на повышенное содержание.

\*  $p < 0,05$

Дефицит Т-хелперов ( $CD4^+$ ) установлен у 55,56 % и 53,33 % обследуемых 1-ой и 2-ой возрастной группы соответственно. Состояние гиперактивации Т-хелперов выявлено только у лиц 1-ой возрастной группы в 33,33 % случаев.

Выявлено, что дефицит Т-хелперов ( $CD4^+$ ) сочетан с дефицитом лимфоцитов с рецептором к апоптозу ( $CD95^+$ ) в 50,00 % случаев и у лиц 1-ой и 2-ой возрастной групп. Кроме того, установлено, что Т-хелперная недостаточность сопряжена с

высоким содержанием В-лимфоцитов (CD22<sup>+</sup>) в 40,00 % и 62,50 % случаев у 1-ой и 2-ой возрастной группы соответственно и естественных киллеров (CD16<sup>+</sup>) в 30,00 % и 37,50 % случаев у 1-ой и 2-ой возрастной группы соответственно.

Однако повышенное содержание Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>) у молодых лиц (1 группа) сочетается с гиперактивацией цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>) и лимфоцитов с маркером к лимфопролиферации (CD10<sup>+</sup>) в 66,70 % случаев.

Низкое содержание цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>) достоверно чаще (в 2,5 раза) встречается у 33,33 % молодых, чем у старшей возрастной группы (13,33 %), ( $p < 0.05$ ). Высокая концентрация цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>) зарегистрирована у 44,44 % и 26,67 % обследуемых 1-ой и 2-ой возрастной групп соответственно.

Было замечено, что низкая концентрация (CD8<sup>+</sup>) у 2-ой возрастной группы сопровождалась дефицитом Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>), лимфоцитов с рецептором к апоптозу (CD95<sup>+</sup>) и активированных клеток с рецептором к главному комплексу гистосовместимости класса II (HLA-DR<sup>+</sup>). А у 1-ой возрастной группы она сопровождалась дефицитом Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>), в то время как снижение количества (CD8<sup>+</sup>) у них в 50 % случаев сочеталось с дефицитом апоптоза (CD95<sup>+</sup>) и активированных клеток (HLA-DR<sup>+</sup>).

Повышенное содержание (CD8<sup>+</sup>) сочеталось при 87,50 % и 100,00 % случаев с гиперактивацией лимфоцитов с рецептором к лимфопролиферации (CD10<sup>+</sup>), и в 50,00 % и 75,00 % случаев с дефицитом апоптоза (CD95<sup>+</sup>) у 1-ой и 2-ой возрастной группы соответственно, а также в 75,00 % случаев с гиперактивацией В-лимфоцитов (CD22<sup>+</sup>) не зависимо от возраста.

Высокое содержание естественных киллеров (CD16<sup>+</sup>) установлено у 44,44 % и 53,33 % мужчин 1-ой и 2-ой возрастной группы соответственно, при этом сочеталось с избытком В-лимфоцитов (CD22<sup>+</sup>) во всех зарегистрированных случаях и с высоким содержанием лимфоцитов с маркером к апоптозу (CD95<sup>+</sup>) в 62,50 % случаев не зависимо от возрастной группы. Кроме того, высокое содержание естественных киллеров (CD16<sup>+</sup>) сопровождалось с гиперактивацией

лимфоцитов с рецептором к трансферрину (CD71<sup>+</sup>) у 62,50 % и 37,50 % обследуемых 1-ой и 2-ой возрастной группы соответственно.

Состояние гиперактивации В-лимфоцитов (CD22<sup>+</sup>) установлено у 55,56 % и 73,33 % обследуемых 1-ой и 2-ой возрастной группы соответственно. Сочетание высокой концентрации (CD22<sup>+</sup>) зафиксировано у 1-ой возрастной группы в 60,00 % случаев с повышением концентрации клеток с рецепторами (CD71<sup>+</sup>) и (CD95<sup>+</sup>), а также в 40,00 % случаев с повышением активированных клеток с рецептором к главному комплексу гистосовместимости класса II (HLA-DR<sup>+</sup>). При этом сочетание повышенных концентраций В-лимфоцитов у 2-ой возрастной группы зарегистрировано в 45,45 % случаев с повышением содержания клеток (CD95<sup>+</sup>), а также в 27,27 % случаев с повышением содержания клеток (CD71<sup>+</sup>) и (HLA-DR<sup>+</sup>). Иными словами, у молодых лиц повышенное содержание В-лимфоцитов сопряжено с повышенной активностью клеток с рецепторами к трансферрину (CD71<sup>+</sup>), а у лиц старшей возрастной группы – с повышенной активностью клеток с рецепторами к апоптозу (CD95<sup>+</sup>). По нашему мнению, однонаправленное повышение содержания В-клеток и клеток, меченных к апоптозу (CD95<sup>+</sup>), характерно именно для старшей возрастной группы, т.к. это один из иммунологических механизмов старения. Утрата клеточного контроля над программированной клеточной гибелью ведет к развитию опухолей (Добродеева Л.К. с соавт., 2014).

Представляло интерес уточнить взаимосвязь повышения количества лимфоцитов с рецептором к апоптозу (CD95<sup>+</sup>) с другими фенотипами лимфоцитов. Так, в наших исследованиях выявлено повышенное содержание указанных клеток у 33,33 % обследуемых не зависимо от возрастной группы, а снижение их количества зарегистрировано у 50,00 % и 46,67 % обследуемых 1-ой и 2-ой возрастной группы соответственно.

Установлено, что повышенное содержание клеток (CD95<sup>+</sup>) сочеталось с повышением В-лимфоцитов (CD22<sup>+</sup>) и естественных киллеров (CD16<sup>+</sup>) при всех зарегистрированных случаях у 1-ой и 2-ой возрастной группы соответственно и с повышением лимфоцитов с рецептором к трансферрину (CD71<sup>+</sup>) и

активированных клеток (HLA-DR<sup>+</sup>) в 75,00 % и 60,00 % случаев у 1-ой и 2-ой возрастной группы соответственно, а также в 50,00 % случаев с высокой концентрацией цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>) у 1-ой возрастной группы.

Снижение концентрации клеток (CD95<sup>+</sup>) сочеталось с дефицитом активированных клеток (HLA-DR<sup>+</sup>) в 66,67 % и 57,14 % случаев у 1-ой и 2-ой возрастной группы соответственно, а также с дефицитом Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>) в 55,56 % и 57,14 % случаев у 1-ой и 2-ой возрастной группы соответственно. Иными словами, на наш взгляд, основным механизмом адаптивных реакций иммунного гомеостаза в периферической венозной крови является сочетанность концентраций клеток с маркером (CD95<sup>+</sup>), (CD71<sup>+</sup>) и (HLA-DR<sup>+</sup>) с определенным порядком всего спектра фенотипов лимфоцитов.

Изучение корреляционной взаимосвязи возраста обследуемых с изученными показателями показало отсутствие статистически значимого взаимоотношения.

Вследствие отсутствия статистически значимого различия между группами по всем показателям, кроме состояний дефицита цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>), а также отсутствия статистически значимой взаимосвязи между возрастом и изученными показателями, обе группы объединили в одну.

Сеть корреляционной взаимосвязи у мужчин субарктического региона представлена в 2-х частях с прямой высокой и весьма высокой силой (рис. 6). Таким образом, в первой части общие Т- и В- лимфоциты (CD5<sup>+</sup>), Т-хелперы (CD4<sup>+</sup>), цитотоксические Т-лимфоциты (CD8<sup>+</sup>) и лимфоциты с рецептором к лимфопролиферации (CD10<sup>+</sup>) исключительно связываются друг с другом. Во второй части лимфоидные естественные киллеры (CD16<sup>+</sup>), В-лимфоциты (CD22<sup>+</sup>), лимфоциты с рецептором к трансферрину (CD71<sup>+</sup>), с рецептором к апоптозу (CD95<sup>+</sup>) и активированные клетки с рецептором к главному комплексу гистосовместимости класса II (HLA-DR<sup>+</sup>) аналогично связываются исключительно друг с другом. Следует указать, что взаимосвязи между показателями первой части схемы и второй не выявлены.

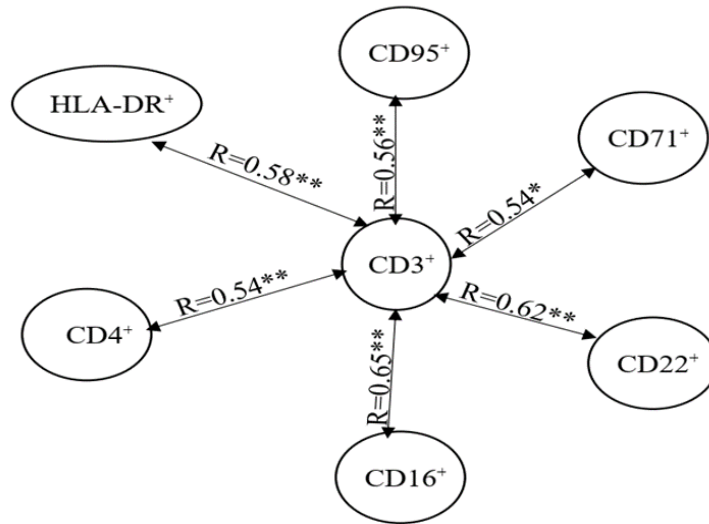


Рисунок 6 – Высокие прямые корреляционные взаимосвязи между уровнями содержания иммунокомпетентных клеток у мужчин субарктического климатического региона в возрасте 20-60 лет (\*\*\*)  $p < 0,001$ )

Наряду с этим установлена заметная прямая сила взаимоотношения, связывающего зрелые Т-лимфоциты (CD3<sup>+</sup>) с Т-хелпером (CD4<sup>+</sup>), естественными киллерами (CD16<sup>+</sup>), В-лимфоцитами (CD22<sup>+</sup>), активированными лимфоцитами (HLA-DR<sup>+</sup>), лимфоцитами с рецептором к апоптозу (CD95<sup>+</sup>) и с рецептором к трансферрину (CD71<sup>+</sup>) (рис. 7).

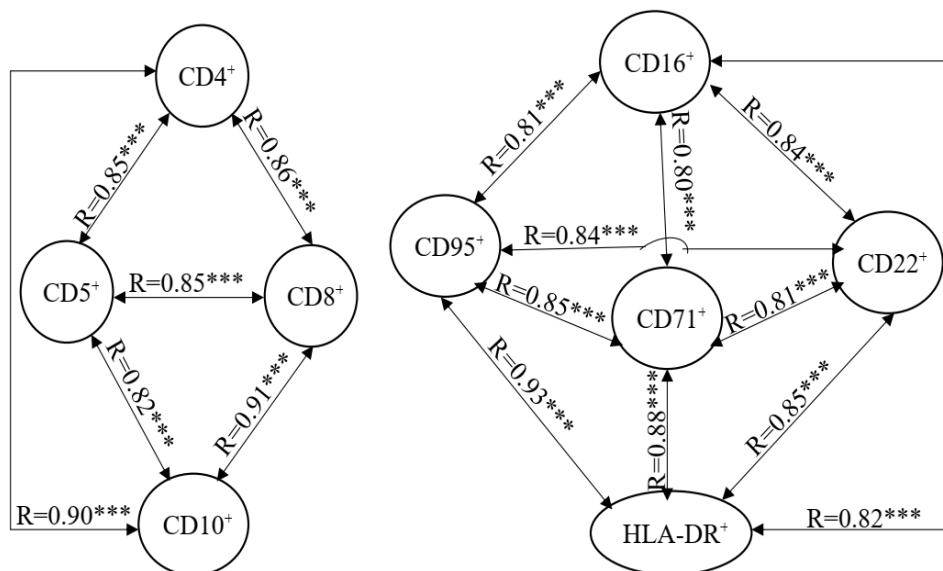


Рисунок 7 – Заметные прямые корреляционные взаимосвязи между уровнями содержания иммунокомпетентных клеток у мужчин субарктического климатического региона в возрасте 20–60 лет (\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ )

При проведении факторного анализа выделены 3 фактора (табл. 3), суммарный вклад которых в дисперсию переменных составляет 75,32 %, причем первый фактор вносит максимальный вклад в общую дисперсию (42,93 %), а вклад второго фактора составляет 22,74 %, а третий фактор составляет 9,66 % общей дисперсии.

Таблица 3 – Собственные значения факторов и показатели дисперсии у мужчин 20–60 лет, проживающих в субарктическом климатическом регионе

Фактор	Собственное значение	% дисперсии	Суммарный %
1	5,58	42,93	42,93
2	2,96	22,74	65,67
3	1,26	9,66	75,32

При определении показателей, входящих в состав каждого фактора (табл. 4), выявлено, что наибольшие нагрузки в составе первого фактора у мужчин в субарктическом климатическом регионе приходятся на показатели, отражающие активность гуморальной иммунной реакции (активированные лимфоциты (HLA-DR<sup>+</sup>) и В-лимфоциты (CD22<sup>+</sup>)), пролиферации и митоза лимфоцитов за счет повышения экспрессии рецепторов к трансферрину (CD71<sup>+</sup>), апоптозу лимфоцитов вследствие экспрессии маркера (CD95<sup>+</sup>) и естественных киллеров (CD16<sup>+</sup>).

В состав 2-го фактора входят показатели, отражающие активность клеточной реакции (цитотоксические Т-лимфоциты (CD8<sup>+</sup>), Т-хелперы (CD4<sup>+</sup>)), пролиферации лимфоцитов за счет экспрессии маркера предшественников лимфоцитов (CD10<sup>+</sup>) и дифференцировки общих Т- и В-1 лимфоцитов (CD5<sup>+</sup>). А в состав 3-го фактора входят клетки, отражающие уровень фагоцитоза (эозинофилы и в меньшей степени нейтрофилы, моноциты) и созревания лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>).

Таблица 4 – Структура факторных переменных и коэффициенты оценки переменных у мужчин 20–60 лет, проживающих в субарктическом климатическом регионе

Показатель	Структура факторных переменных			Коэффициенты оценки переменных		
	Фактор			Фактор		
	1	2	3	1	2	3
HLA-DR <sup>+</sup>	<b>0,94</b>	0,08	0,08	0,246	0,000	-0,134
CD22 <sup>+</sup>	<b>0,93</b>	0,09	0,14	0,233	-0,004	-0,092
CD71 <sup>+</sup>	<b>0,93</b>	0,04	0,19	0,221	-0,026	-0,046
CD95 <sup>+</sup>	<b>0,91</b>	0,10	0,22	0,212	-0,01	-0,033
CD16 <sup>+</sup>	<b>0,88</b>	0,06	0,29	0,189	-0,031	0,031
CD8 <sup>+</sup>	-0,04	<b>0,92</b>	0,21	-0,069	0,286	0,044
CD4 <sup>+</sup>	0,05	<b>0,90</b>	0,02	-0,006	0,298	-0,104
CD10 <sup>+</sup>	0,20	<b>0,90</b>	0,05	0,028	0,290	-0,106
CD5 <sup>+</sup>	0,07	<b>0,82</b>	0,16	-0,026	0,255	-0,001
Эозинофилы	0,03	0,02	<b>0,86</b>	-0,156	-0,094	0,593
Нейтрофилы	0,19	0,08	0,57	-0,058	-0,044	0,354
Моноциты	0,44	0,12	0,55	0,014	-0,034	0,291
CD3 <sup>+</sup>	0,26	0,33	0,54	-0,037	0,041	0,289

При расчете вклада каждого показателя и этапа физиологической иммунной реакции в формировании адаптивного иммунного гомеостаза у мужчин субарктического региона с помощью коэффициентов значений компонентов установленных факторов (рис. 8) оказалось, что 75,32 % полученных результатов у обследуемых субарктического региона указывают на доминирование гуморальной реакции, затем клеточной реакции и процесса пролиферации. Процессы дифференцировки лимфоцитов и фагоцитоза вносят минимальный вклад в формирование иммунного гомеостаза.

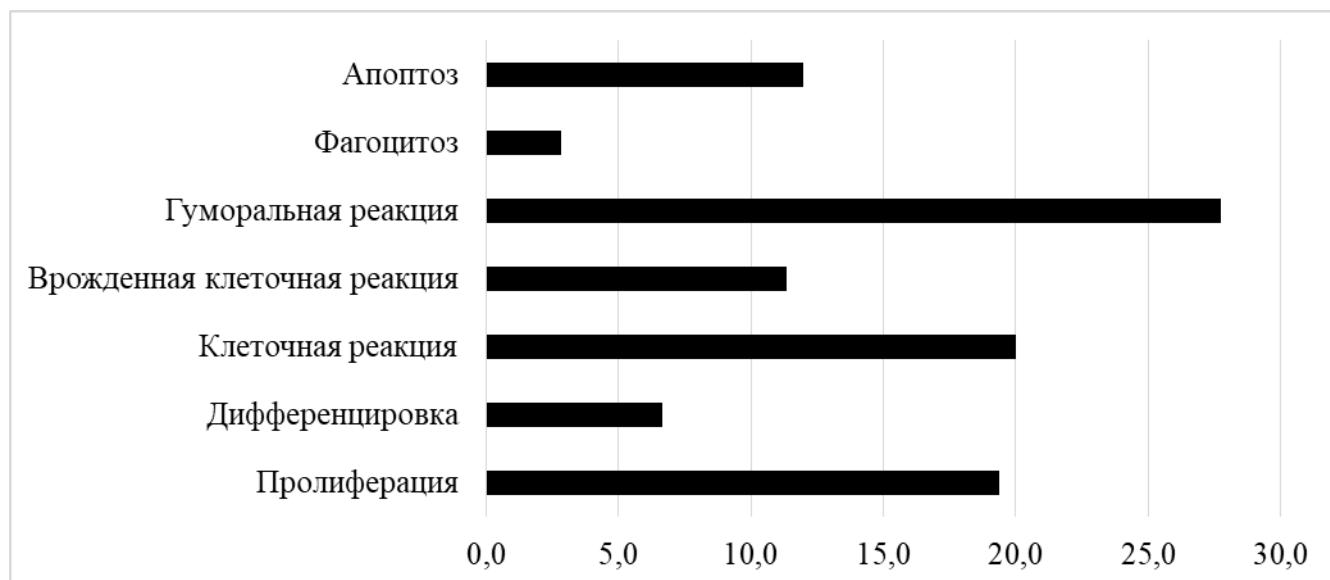


Рисунок 8 – Процентный вклад этапов физиологической иммунной реакции в формирование адаптивного иммунного гомеостаза у мужчин субарктического климатического региона в возрасте 20–60 лет, %

### 3.2 Состояние иммунного гомеостаза у женщин-жителей влажно-континентального климатического региона

Обследовано 37 женщин, среди которых 10 человек 20–39 лет и 27 человек 40–60 лет. Для сравнительного анализа отобрано случайным образом 20 обследуемых из 27 женщин второй возрастной группы, чтобы достигнуть значимого уровня в тесте Хи-квадрата.

Анализ количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы у женщин влажно-континентального климатического региона (рис. 9) показывает, что медианы лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов находятся в пределах физиологических норм, с отсутствием статистически значимого различия между обследуемыми группами.



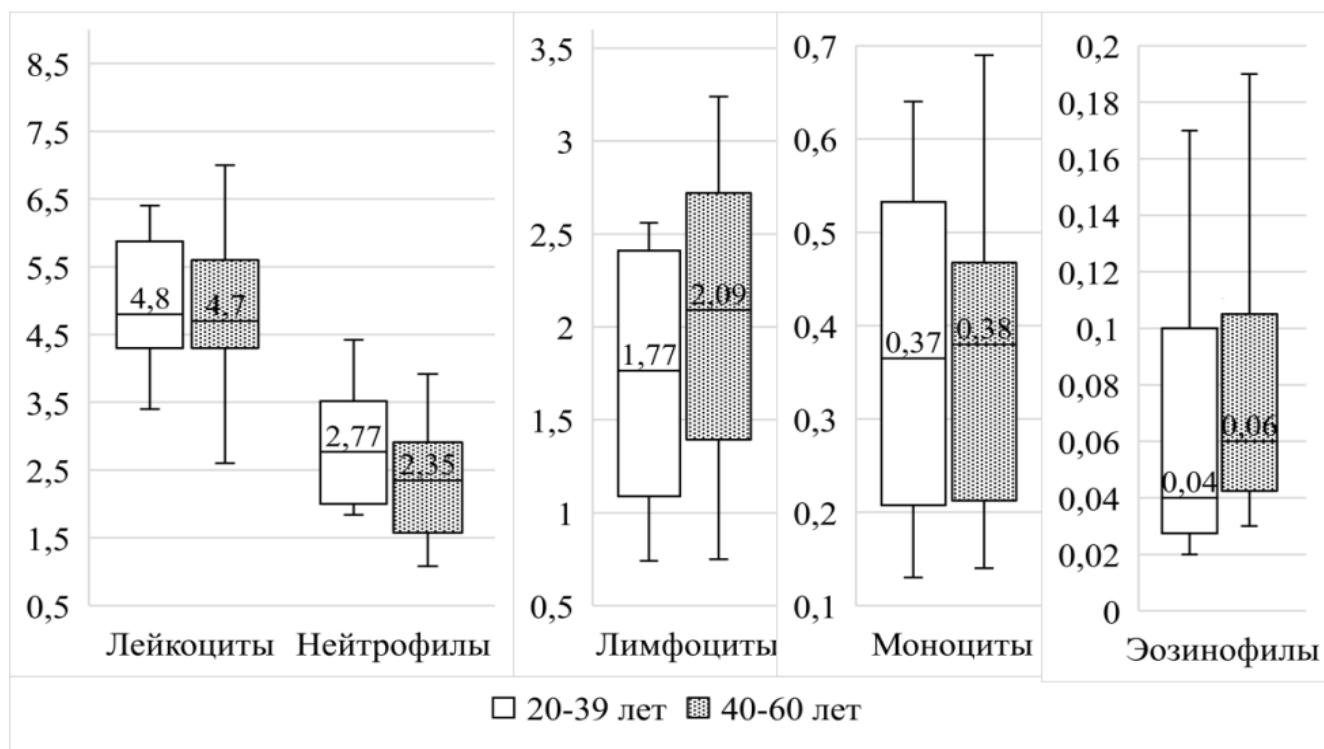


Рисунок 8 – Лейкограмма с указанием медианы у женщин 20–39 лет и 40–60 лет, жителей влажно-континентального климатического региона,  $\times 10^9$  кл/л.

При изучении частоты регистрации отклонения содержаний лейкоцитов от оптимальных физиологических пределов (рис. 10) установлено, что среди лиц 1-ой возрастной группы состояние дефицита общей концентрации лейкоцитов и нейтрофилов зарегистрировано у 10,00 % и 20,00 % обследуемых соответственно, а во 2-ой возрастной группе выявлено состояние дефицита общих лейкоцитов и нейтрофилов у 15,00 % и 40,00 % соответственно, причем дефицит нейтрофилов у 2-ой возрастной группы встречается достоверно чаще (в 2 раза), чем у 1-ой возрастной группы ( $p < 0,05$ ).

Низкое количество лимфоцитов выявлено у 50,00 % и 30,00 % обследуемых 1-ой и 2-ой возрастной группы соответственно. А повышенная концентрация моноцитов зарегистрирована у 10,00 % обследуемых не зависимо от возрастной группы, с отсутствием статистически значимого различия между группами.

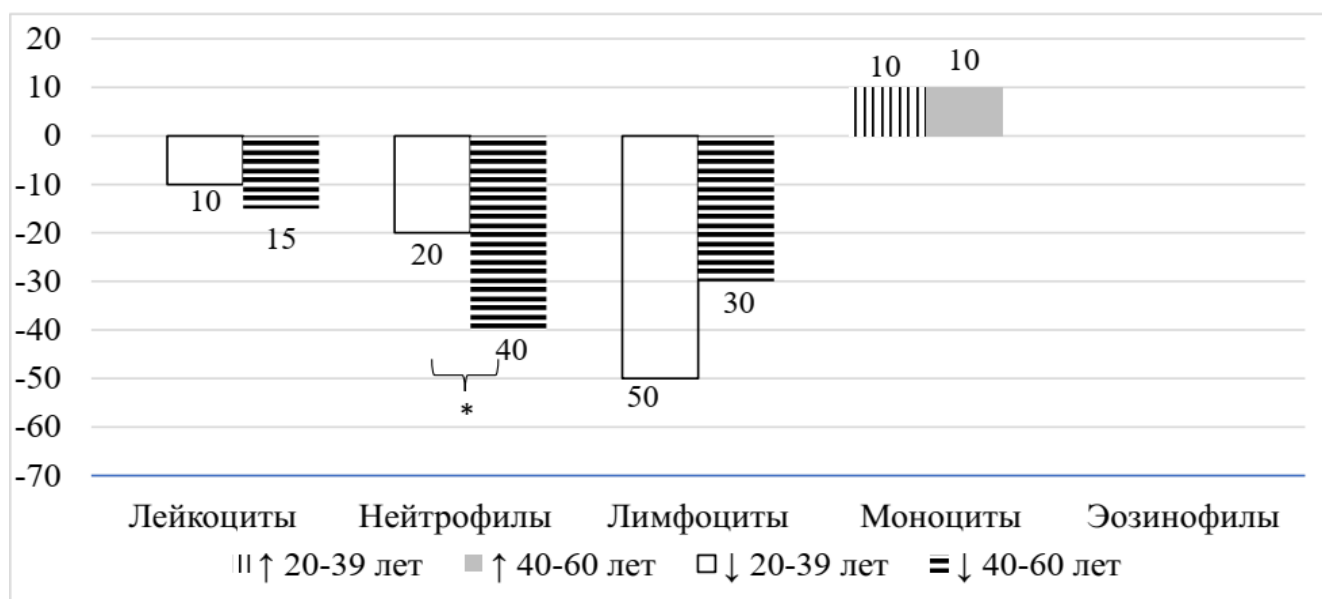


Рисунок 9 – Частота регистрации отклонения содержаний лейкоцитов от оптимальных физиологических пределов у женщин 20–39 лет и 40–60 лет, жителей влажно-континентального климатического региона, %.

↑ выше нормы, ↓ ниже нормы, отрицательное направление оси указывает на состояние дефицита, а положительное на повышенное содержание.

\*  $p < 0,05$

Изучение содержания субпопуляции лимфоцитов (рис. 11) показывает состояние дефицита медианы зрелых Т-лимфоцитов ( $CD3^+$ ) у обеих возрастных групп с отсутствием статистически значимого различия и медианы общего маркера Т- и В-1 лимфоцитов ( $CD5^+$ ) у обеих возрастных групп, причем медиана ( $CD5^+$ ) у 2-ой возрастной группы  $0,61 (0,45:0,77) \times 10^9$  кл/л достоверно выше практически в 1,5 раза, чем у 1-ой возрастной группы  $0,41 (0,33:0,54) \times 10^9$  кл/л ( $p < 0,05$ ).

Однако достоверная взаимосвязь между концентрацией общих Т- и В-1 лимфоцитов ( $CD5^+$ ) с возрастом не обнаружена.

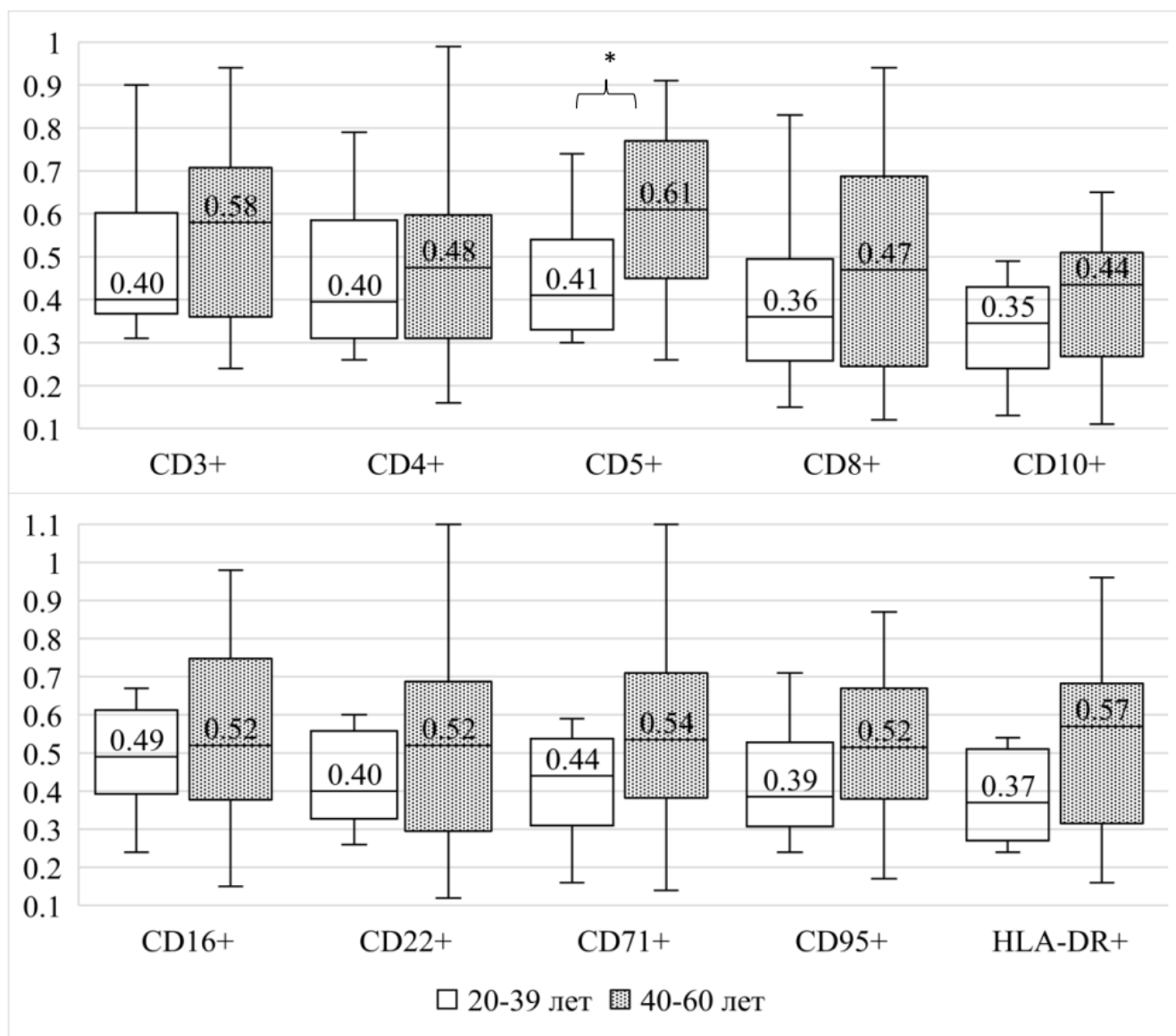


Рисунок 10 – Содержание лимфоидных субпопуляций с указанием медианы у мужчин 20–39 лет и 40–60 лет, жителей субарктического климатического региона,  $\times 10^9$  кл/л (\*  $p < 0,05$ )

Медианы содержания Т-хелперов ( $CD4^+$ ) находятся в пределах физиологических норм, но ближе к нижней границе нормы у обследуемых 1-ой и 2-ой возрастной группы соответственно (табл. 5).

Таблица 5 – Медианы и проценти́ли лимфоидных субпопуляций у женщин 20–39 лет и 40–60 лет, жителей влажно-континентального климатического региона,  $\times 10^9$  кл/л. \*  $p < 0,05$

Показатель	Группа	Q <sub>1</sub>	Медиана	Q <sub>3</sub>	Норма
CD3 <sup>+</sup>	20 – 39 лет	0,37	<b>0,40</b>	0,60	1,00-1,50
	40 – 60 лет	0,36	<b>0,58</b>	0,71	
CD4 <sup>+</sup>	20 – 39 лет	0,31	0,40	0,59	0,40-0,80
	40 – 60 лет	0,31	0,48	0,60	
CD5 <sup>+</sup>	20 – 39 лет	0,33	<b>0,41*</b>	0,54	1,00-1,50
	40 – 60 лет	0,45	<b>0,61*</b>	0,77	
CD8 <sup>+</sup>	20 – 39 лет	0,26	0,36	0,50	0,20-0,40
	40 – 60 лет	0,25	<b>0,47</b>	0,69	
CD10 <sup>+</sup>	20 – 39 лет	0,24	0,35	0,43	0,05-0,60
	40 – 60 лет	0,27	0,44	0,51	
CD16 <sup>+</sup>	20 – 39 лет	0,39	0,49	0,61	0,25-0,50
	40 – 60 лет	0,38	<b>0,52</b>	0,75	
CD22 <sup>+</sup>	20 – 39 лет	0,33	<b>0,40</b>	0,56	0,19-0,38
	40 – 60 лет	0,30	<b>0,52</b>	0,69	
CD71 <sup>+</sup>	20 – 39 лет	0,31	0,44	0,54	0-0,56
	40 – 60 лет	0,38	0,54	0,71	
CD95 <sup>+</sup>	20 – 39 лет	0,31	0,39	0,53	0,45-0,55
	40 – 60 лет	0,38	0,52	0,67	
HLA-DR <sup>+</sup>	20 – 39 лет	0,27	0,37	0,51	0,34-0,72
	40 – 60 лет	0,32	0,57	0,68	

Медиана концентрации цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>) превышает нормальные величины у 2-ой возрастной группы, медиана их концентрации ближе к верхней границе нормы у 1-ой возрастной группы, при этом статистически значимое различие между группами или статистически значимое взаимоотношение возраста с концентрацией клеток (CD8<sup>+</sup>) не выявлено.

Медиана содержания лимфоцитов с маркером к лимфолиферации (CD10<sup>+</sup>) находится в пределах нормы не зависимо от возрастной группы.

Количество естественных киллеров (CD16<sup>+</sup>) у лиц 2-ой возрастной группы превышает норму (медиана составляет 0,52 (0,38:0,75)  $\times 10^9$  кл/л), в то же время количество естественных киллеров (CD16<sup>+</sup>) у 1-ой возрастной группы зарегистрировано на верхней границе нормы, причем медиана составляет 0,49

$(0,39:0,61) \times 10^9$  кл/л, статистически значимое различие между обследуемыми группами не обнаружено.

У обеих возрастных групп зарегистрированы высокие медианы концентрации В-лимфоцитов (CD22<sup>+</sup>) с отсутствием статистически значимого различия между группами.

Медианы содержания лимфоцитов с рецептором к трансферрину (CD71<sup>+</sup>) у обеих групп находятся в пределах физиологических норм, но ближе к верхней границе у 2-ой возрастной группы, причем она составляет  $0,54 (0,38:0,71) \times 10^9$  кл/л, с отсутствием статистически значимого различия от медианы (CD71<sup>+</sup>) у 1-ой возрастной группы, составляющей  $0,44 (0,31:0,54) \times 10^9$  кл/л.

Медиана содержания лимфоцитов с рецептором к апоптозу (CD95<sup>+</sup>) находится в пределах нормы у 2-ой возрастной группы ( $0,52 (0,38:0,67) \times 10^9$  кл/л) и снижается ниже физиологических норм у 1-ой возрастной группы ( $0,39 (0,31:0,53) \times 10^9$  кл/л), с отсутствием статистически значимого различия между группами. Корреляционная взаимосвязь возраста с концентрацией (CD95<sup>+</sup>) не выявлена.

Медиана количества активированных клеток (HLA-DR<sup>+</sup>) выявлена ближе к нижней границе нормы ( $0,37 (0,27:0,51) \times 10^9$  кл/л) у 1-ой возрастной группы, что в 1,6 раза ниже, чем медиана у 2-ой возрастной группы ( $0,57 (0,32:0,68) \times 10^9$  кл/л), достоверное различие между группами не обнаружено, кроме того, корреляционное взаимоотношение между концентрацией активированных клеток (HLA-DR<sup>+</sup>) и возрастом не установлено.

Изучение частоты регистрации дисбалансов лимфоидных субпопуляций (рис. 12) выявило состояние дефицита зрелых Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>) и общих Т- и В-1 лимфоцитов (CD5<sup>+</sup>) у всех обследуемых независимо от возрастной группы.

Снижение концентрации Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>) выявлено у 50,00 % и 35,00 % женщин 1-ой и 2-ой возрастной группы соответственно, без статистически

значимого различия между группами, а гиперактивация Т хелперов (CD4<sup>+</sup>) зарегистрирована только у 15,00 % обследуемых 2-ой возрастной группы.

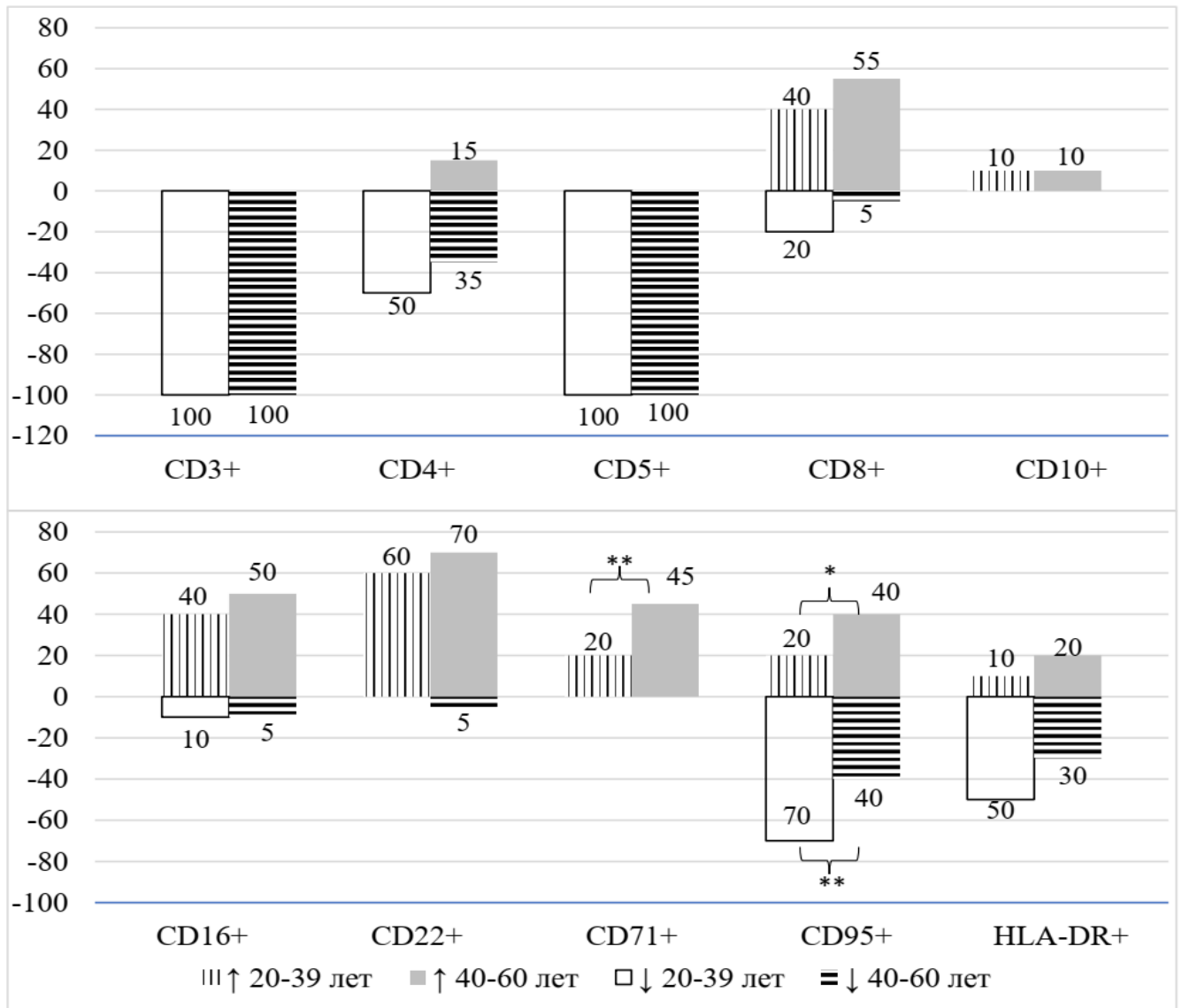


Рисунок 11 – Частота регистрации отклонения содержаний лимфоидных субпопуляций от физиологических оптимальных пределов у женщин 20–39 лет и 40–60 лет, жителей влажно-континентального климатического региона, %.

↑ выше нормы, ↓ ниже нормы, отрицательное направление оси указывает на состояние дефицита, а положительное на повышенное содержание.

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$

Состояние дефицита (CD4<sup>+</sup>) у обеих групп сочетается с дефицитом лимфоцитов с рецептором к апоптозу (CD95<sup>+</sup>) 100,00 %, а также с дефицитом

активированных клеток (HLA-DR<sup>+</sup>) у 80,00 % и 85,70 % лиц 1-ой и 2-ой возрастной группы соответственно.

Повышенное количество как цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>), так и естественных киллеров (CD16<sup>+</sup>) установлено фактически у 40,00 % женщин 1-ой возрастной группы. Наряду с этим у 20,00 и 10,00 % обследуемых лиц 1-ой возрастной группы выявлено состояние снижения концентрации (CD8<sup>+</sup>) и естественных киллеров (CD16<sup>+</sup>), соответственно.

Частота встречаемости повышенных концентраций цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>) и естественных киллеров (CD16<sup>+</sup>) у обследуемых 2-ой возрастной группы регистрируется чаще, чем у 1-ой, и составляет 55,00 % и 50,00 % соответственно.

Важно отметить, что у лиц 1-ой возрастной группы состояние гиперактивации цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>) сопровождается в 75,00 % случаев гиперактивацией естественных киллеров (CD16<sup>+</sup>) и В-лимфоцитами (CD22<sup>+</sup>), а также в 50,00 % случаев высоким содержанием лимфоцитов с рецептором к трансферрину (CD71<sup>+</sup>) и лимфоцитов с маркером к апоптозу (CD95<sup>+</sup>). При этом у людей 2-ой возрастной группы состояние гиперактивации цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>) сочетается в 63,64 % случаев с повышенной концентрацией естественных киллеров (CD16<sup>+</sup>) и лимфоцитов с рецептором к трансферрину (CD71<sup>+</sup>), в 72,73 % случаев с превышением концентрации лимфоцитов с маркером к апоптозу (CD95<sup>+</sup>), а также в 81,82 % случаев с гиперактивацией В-лимфоцитов (CD22<sup>+</sup>).

Высокое содержание естественных киллеров (CD16<sup>+</sup>) у 1-ой возрастной группы сочетается в 75,00 % случаев с гиперактивацией (CD8<sup>+</sup>), а также в 50,00 % случаев с повышенной концентрацией (CD22<sup>+</sup>), (CD71<sup>+</sup>) и (CD95<sup>+</sup>). Аналогично у 2-ой возрастной группы высокое содержание естественных киллеров (CD16<sup>+</sup>) сочетается в 70,00 % и 60,00 % случаев с высоким количеством (CD8<sup>+</sup>) и (CD71<sup>+</sup>) соответственно, а также в 90,00 % случаев с повышением содержания (CD22<sup>+</sup>) и в 50,00 % случаев с гиперактивацией апоптоза (CD95<sup>+</sup>). Иными словами, в

формировании физиологического адаптивного иммунного гомеостаза у женщин влажно-континентального региона с теплым летом значительную роль играет содержание В-клеток (CD22<sup>+</sup>) в сочетании с разнообразным спектром фенотипов лимфоцитов, в первую очередь цитотоксическими лимфоцитами (CD8<sup>+</sup>), (CD16<sup>+</sup>) на фоне активности клеток с рецепторами к трансферрину и процессов апоптоза. При этом у женщин старшей возрастной группы активность В-клеточного звена регистрируется в 81,82 -90,00 %, в то время как у молодых женщин того же региона указанная активность фиксируется в 50,00-75,00 % случаев.

Представляло интерес уточнить взаимосвязь повышения количества В-лимфоцитов (CD22<sup>+</sup>) с другими фенотипами лимфоцитов. В исследовании выявлена гиперактивация В-лимфоцитов (CD22<sup>+</sup>) у 60,00 % и 70,00 % обследуемых 1-ой и 2-ой возрастной группы соответственно, с отсутствием статистически значимого различия между группами.

Состояние повышенного содержания клеток (CD22<sup>+</sup>) у 1-ой возрастной группы сопровождается в 66,67 % и 50,00 % случаев дефицитом клеток с рецепторами к апоптозу (CD95<sup>+</sup>) и Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>) соответственно, а у 2-ой возрастной группы оно сочетается в 57,14 % случаев с гиперактивацией (CD8<sup>+</sup>), в 64,28 % случаев с повышенным количеством (CD71<sup>+</sup>) и (CD16<sup>+</sup>).

Концентрация лимфоцитов с рецептором к трансферрину (CD71<sup>+</sup>) превышает норму у 20,00 % обследуемых 1-ой возрастной группы, что достоверно ниже в 2,25 раз, чем у обследуемых 2-ой возрастной группы (45,00 %), ( $p < 0,01$ ).

Дефицит лимфоцитов с маркером к апоптозу (CD95<sup>+</sup>) у 1-ой возрастной группы (70,00 %) достоверно встречается чаще в 1,75 раз, чем у 2-ой возрастной группы (40,00 %), ( $p < 0,01$ ), в то время как гиперактивация апоптоза (CD95<sup>+</sup>) у 1-ой возрастной группы (20,00 %) достоверно встречается реже в 2 раза, чем у 2-ой возрастной группы (40,00 %) ( $p < 0,05$ ).

Одновременно не выявлена достоверная взаимосвязь возраста с количеством лимфоцитов с рецептором к трансферрину (CD71<sup>+</sup>) или лимфоцитов





Первая сеть представлена высокими прямыми взаимосвязями между показателями, в центре которой находится маркер апоптоза ( $CD95^+$ ), связывающий все показатели, а во втором центре находятся маркер зрелых Т-лимфоцитов ( $CD3^+$ ), маркер активированных лимфоцитов ( $HLA-DR^+$ ) и маркер Т-хелперов ( $CD4^+$ ), связывающие все показатели, но с заметной силой связи между ( $CD3^+$ ) и ( $HLA-DR^+$ ) с В-лимфоцитами ( $CD22^+$ ), а также между ( $CD4^+$ ) с естественными киллерами ( $CD16^+$ ).

Вторая сеть представляет заметные прямые силы взаимосвязи, в центре которой находится маркер естественных киллеров ( $CD16^+$ ), который связывает все показатели. Следует отметить, что особенно высокая взаимосвязь указанного показателя выявлена с лимфоцитами с рецептором к апоптозу ( $CD95^+$ ), активированными лимфоцитами ( $HLA-DR^+$ ), зрелыми Т-лимфоцитами ( $CD3^+$ ) и лимфоцитами с рецептором к трансферрину ( $CD71^+$ ).

В качестве второстепенного центра находится маркер общих Т- и В-1 лимфоцитов ( $CD5^+$ ), имеющий заметное взаимоотношение с естественными киллерами ( $CD16^+$ ), В-лимфоцитами ( $CD22^+$ ) и лимфоцитами с рецептором к лимфопролиферации ( $CD10^+$ ) и с рецептором к трансферрину ( $CD71^+$ ), а также сильную связь с остальными маркерами.

Выявлена заметная взаимосвязь В-лимфоцитов ( $CD22^+$ ) со зрелыми лимфоцитами ( $CD3^+$ ), общими Т- и В-1 лимфоцитами ( $CD5^+$ ), естественными киллерами ( $CD16^+$ ) и лимфоцитами с рецептором к лимфопролиферации ( $CD10^+$ ). Умеренная связь отмечена с Т-хелперами ( $CD4^+$ ) и цитотоксическими Т-лимфоцитами ( $CD8^+$ ).

При проведении факторного анализа выделены 3 фактора (табл. 7), суммарный вклад которых в дисперсию переменных составляет 81,68 %, причем первый фактор вносит максимальный вклад в общую дисперсию (60,14 %), а вклад второго фактора составляет 11,70 % общей дисперсии, в то время как третий фактор имеет вклад, составляющий 9,84 % общей дисперсии.

Таблица 7 – Собственные значения факторов и показатели дисперсии у женщин 20–60 лет, проживающих во влажно-континентальном климатическом регионе

Фактор	Собственное значение	% дисперсии	Суммарный %
1	7,82	60,14	60,14
2	1,52	11,70	71,84
3	1,28	9,84	81,68

При определении показателей, входящих в состав каждого фактора (табл. 8), выявлено, что наибольшие нагрузки в составе первого фактора у женщин во влажно-континентальном климатическом регионе, приходятся на показатели апоптоза (CD95<sup>+</sup>), дифференцировки (CD3<sup>+</sup>, CD5<sup>+</sup>), пролиферации (CD10<sup>+</sup>, CD71<sup>+</sup>), врожденной клеточной (CD16<sup>+</sup>), клеточной (CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>), гуморальной (CD22<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>) реакций, а второй фактор представляет процесс фагоцитоза за счет моноцитов и нейтрофилов, третий фактор представляет процесс фагоцитоза за счет эозинофилов.

Таблица 8 – Структура факторных переменных и коэффициенты оценки переменных у женщин 20–60 лет, проживающих во влажно-континентальном климатическом регионе

Показатель	Структура факторных переменных			Коэффициенты оценки переменных		
	Фактор			Фактор		
	1	2	3	1	2	3
CD95 <sup>+</sup>	<b>0,94</b>	-0,07	-0,14	0,119	-0,005	-0,094
HLA-DR <sup>+</sup>	<b>0,94</b>	-0,14	-0,11	0,116	-0,05	-0,068
CD3 <sup>+</sup>	<b>0,92</b>	0,05	-0,02	0,123	0,069	-0,005
CD71 <sup>+</sup>	<b>0,90</b>	-0,20	-0,03	0,110	-0,096	-0,005
CD16 <sup>+</sup>	<b>0,88</b>	0,01	-0,15	0,114	0,047	-0,107
CD10 <sup>+</sup>	<b>0,88</b>	-0,05	0,23	0,117	-0,002	0,191
CD8 <sup>+</sup>	<b>0,85</b>	-0,08	0,29	0,113	-0,026	0,24
CD5 <sup>+</sup>	<b>0,84</b>	0,01	-0,12	0,110	0,045	-0,084
CD22 <sup>+</sup>	<b>0,81</b>	-0,12	-0,28	0,098	-0,04	-0,205
CD4 <sup>+</sup>	<b>0,80</b>	0,14	0,29	0,114	0,117	0,236
Моноциты	0,11	<b>0,89</b>	-0,17	0,048	0,598	-0,15
Нейтрофилы	-0,22	<b>0,80</b>	0,18	0,005	0,514	0,117
Эозинофилы	-0,03	0,01	<b>0,93</b>	0,008	-0,026	0,719

При расчете вклада каждого показателя и этапа физиологической иммунной реакции в формирование адаптивного иммунного гомеостаза у женщин влажно-континентального региона с помощью коэффициентов значений компонентов установленных факторов (рис. 13) оказалось, что 81,68 % полученных результатов у обследуемых влажно-континентального региона указывают на доминирование процесса фагоцитоза, затем клеточной реакции, дифференцировки и процесса пролиферации, а процессы апоптоза и врожденной клеточной реакции вносят минимальный вклад в формирование стойкого физиологического адаптивного иммунного гомеостаза.

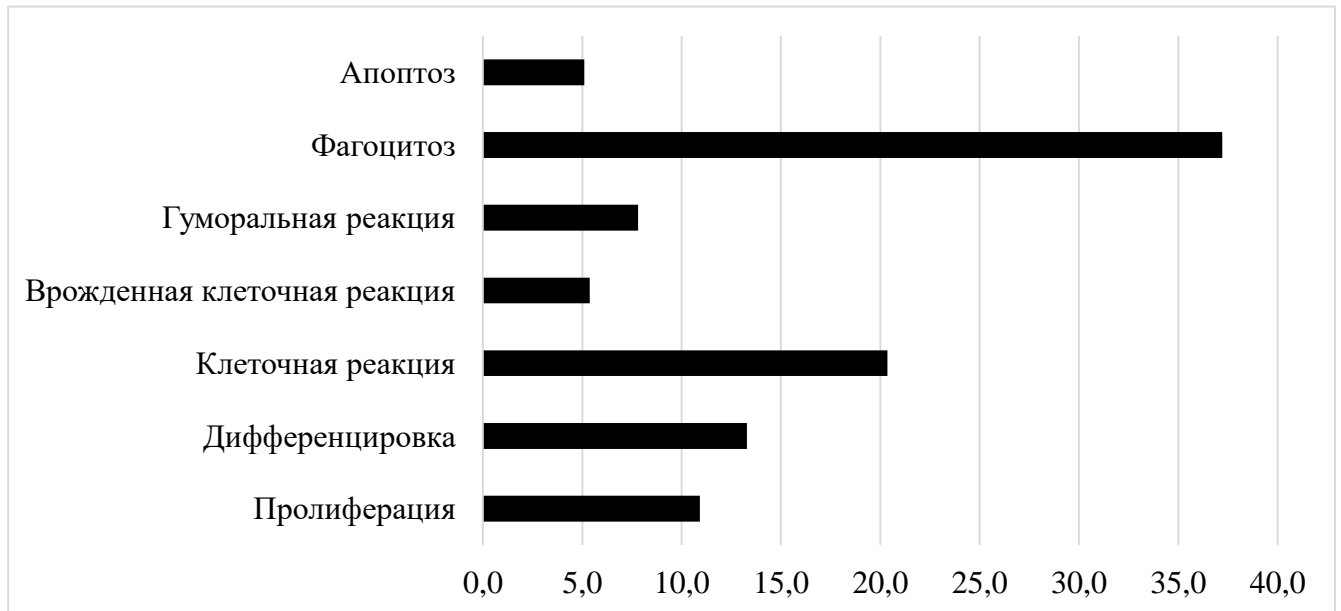


Рисунок 12 –Процентный вклад этапов физиологической иммунной реакции в формирование адаптивного иммунного гомеостаза у женщин влажно-континентального климатического региона в возрасте 20–60 лет, %

### 3.3 Состояние иммунного гомеостаза у женщин-жителей влажно-континентального горного климатического региона

Анализ показал, что у женщин, проживающих во влажно-континентальном климатическом регионе (горном регионе) (Рисунок 14) медианы лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов находятся в пределах

физиологических норм с отсутствием статистически значимого различия между обследуемыми группами.

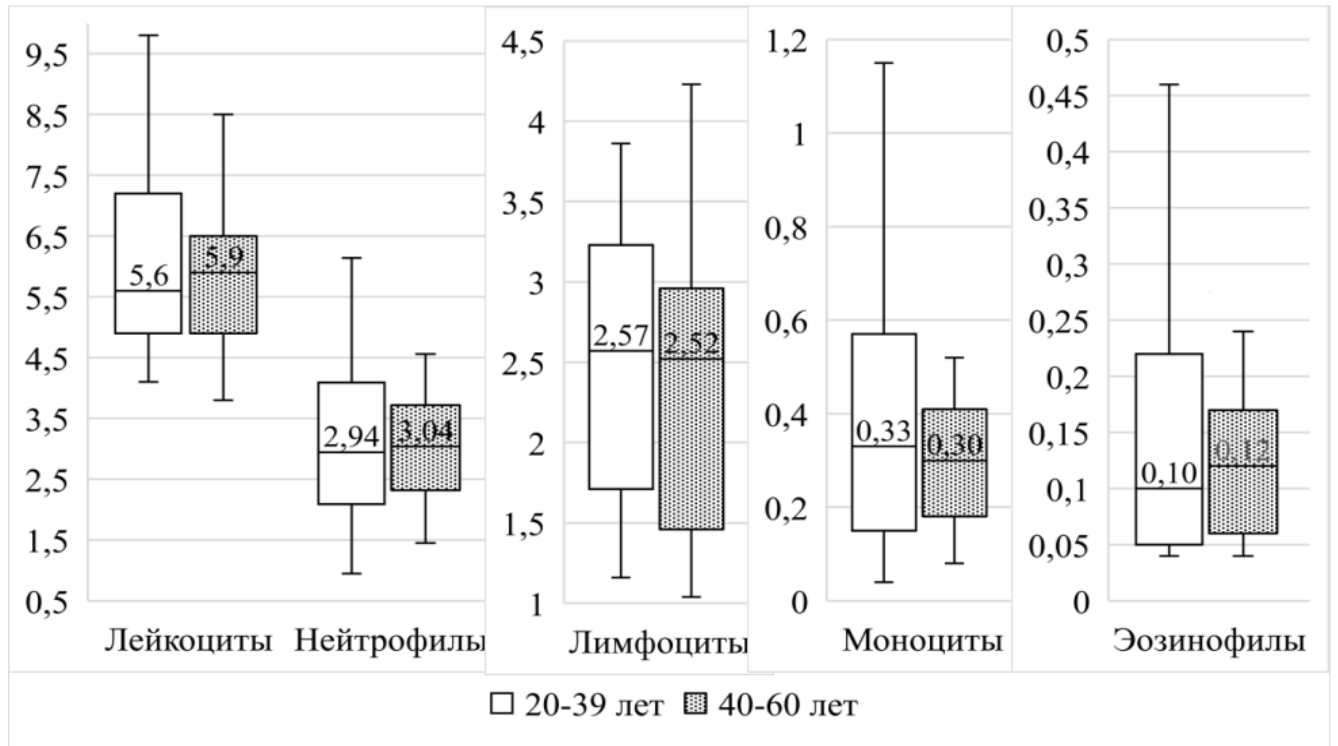


Рисунок 13 – Лейкограмма с указанием медианы у женщин 20–39 лет и 40–60 лет, жителей горного региона,  $\times 10^9$  кл/л.

Изучение частоты регистрации отклонения содержаний лейкоцитов от физиологических оптимальных пределов (рис. 15) показывает, что состояние дефицита лейкоцитов выявлено только среди обследуемых 2-ой возрастной группы (13,33 % человек).

Дефицит нейтрофилов выявлен у 21,05 % и 20,00 % обследуемых 1-ой и 2-ой возрастной группы соответственно. Низкое содержание лимфоцитов зафиксировано как в 1-ой группе (21,05 %), так и во 2-ой возрастной группе (26,67 %).

У обследуемых 1-ой возрастной группы установлено состояние гиперактивации лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов в 15,78 %, 10,52 % и 15,78 % случаев соответственно.

У обследуемых женщин 2-ой возрастной группы установлен дефицит моноцитов у 6,67 % человек, а высокое содержание эозинофилов у 13,33 %.

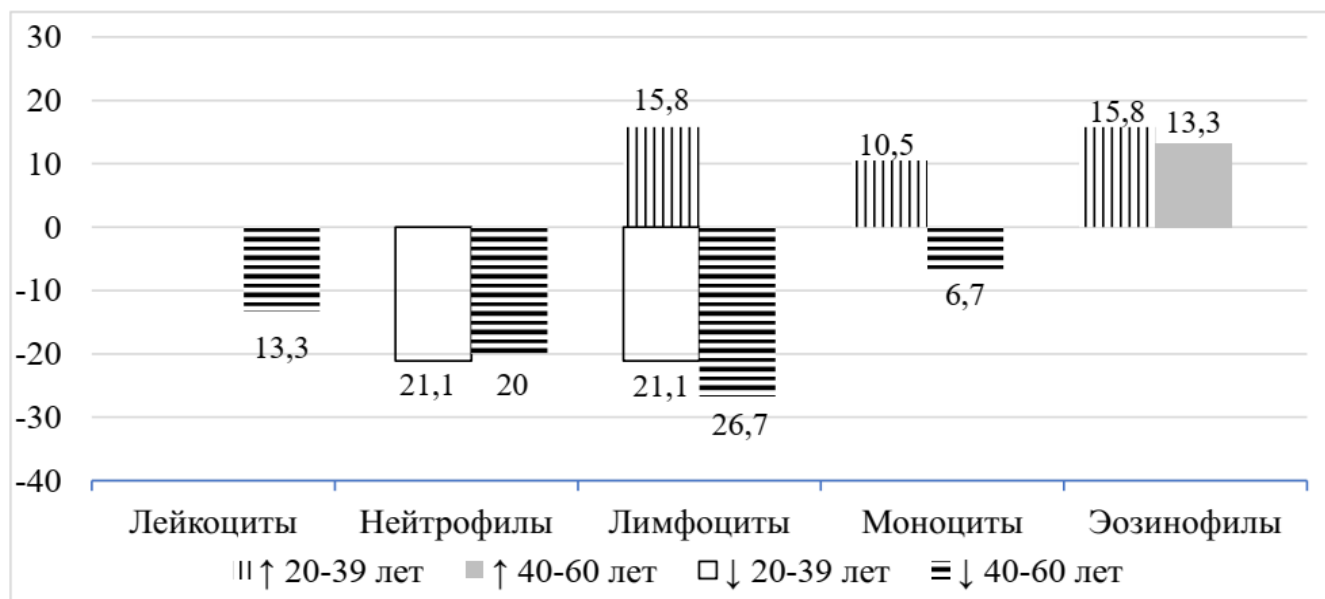


Рисунок 14 – Частота регистрации отклонения содержаний лейкоцитов от физиологических оптимальных пределов у женщин 20–39 лет и 40-60 лет, жителей горного региона, %.

↑ выше нормы, ↓ ниже нормы, отрицательное направление оси указывает на

Анализ содержания субпопуляции лимфоцитов (рис. 16) показывает, что медианы общих-Т- и В-1 лимфоцитов ( $CD5^+$ ) ( $0,42$  и  $0,38 \times 10^9$  кл/л у 1-ой и 2-ой возрастной группы соответственно) и зрелых Т-лимфоцитов ( $CD3^+$ ) ( $0,38$  и  $0,39 \times 10^9$  кл/л у 1-ой и 2-ой возрастной группы соответственно) находятся практически в 2,5 раза ниже диапазона нормы.

Медианы концентрации Т-хелперов ( $CD4^+$ ) у обеих возрастных групп находятся на нижней границе установленных физиологических норм без статистически значимого различия между группами (табл. 9). Высокое содержание цитотоксических Т-лимфоцитов ( $CD8^+$ ) и В-лимфоцитов ( $CD20^+$ ) установлено у обеих обследуемых групп, причем медиана ( $CD8^+$ ) составляет  $0,45 (0,27;0,51) \times 10^9$  кл/л и  $0,43 (0,20;0,53) \times 10^9$  кл/л у 1-ой и 2-ой возрастной группы соответственно, одновременно медианы лимфоцитов с маркером ( $CD20^+$ )

составляет  $0,42 (0,36:0,50) \times 10^9$  кл/л и  $0,40 (0,31:0,49) \times 10^9$  кл/л у 1-ой и 2-ой возрастной группы соответственно, с отсутствием статистически значимого различия между группами.

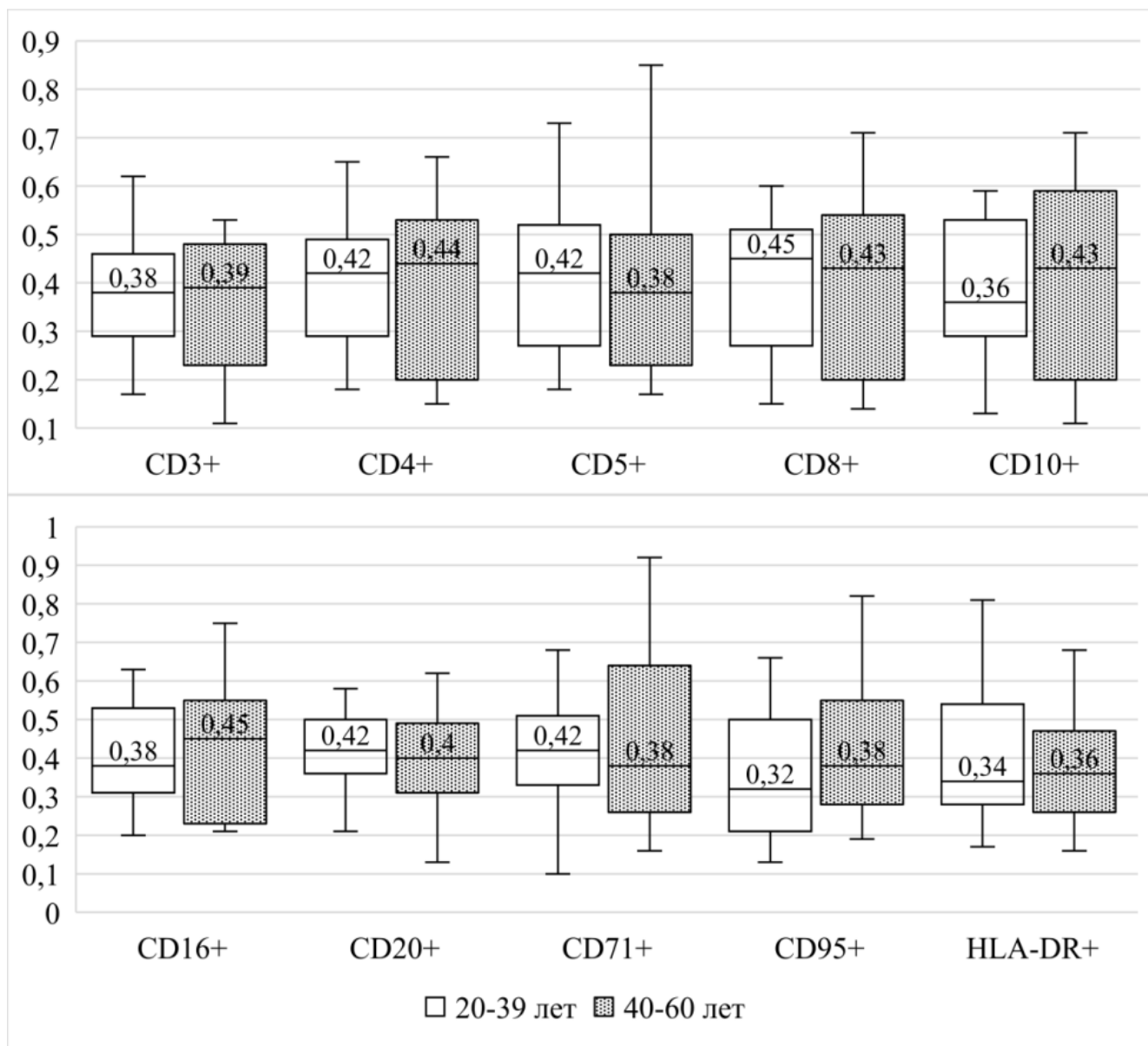


Рисунок 15 – Содержание лимфоидных субпопуляций с указанием медианы у женщин 20–39 лет и 40–60 лет, жителей горного региона,  $\times 10^9$  кл/л

Таблица 9 – Медианы и проценти́ли лимфоидных субпопуляций у женщин 20–39 лет и 40–60 лет, жителей горного региона,  $\times 10^9$  кл/л

Показатель	Группа	Q <sub>1</sub>	Медиана	Q <sub>3</sub>	Норма
CD3 <sup>+</sup>	20 – 39 лет	0,29	<b>0,38</b>	0,46	1,00-1,50
	40 – 60 лет	0,23	<b>0,39</b>	0,48	
CD4 <sup>+</sup>	20 – 39 лет	0,29	0,42	0,49	0,40-0,80
	40 – 60 лет	0,20	0,44	0,53	
CD5 <sup>+</sup>	20 – 39 лет	0,27	<b>0,42</b>	0,52	1,00-1,50
	40 – 60 лет	0,23	<b>0,38</b>	0,50	
CD8 <sup>+</sup>	20 – 39 лет	0,27	<b>0,45</b>	0,51	0,20-0,40
	40 – 60 лет	0,20	<b>0,43</b>	0,54	
CD10 <sup>+</sup>	20 – 39 лет	0,29	0,36	0,53	0,05-0,60
	40 – 60 лет	0,20	0,43	0,59	
CD16 <sup>+</sup>	20 – 39 лет	0,31	0,38	0,53	0,25-0,50
	40 – 60 лет	0,23	0,45	0,55	
CD20 <sup>+</sup>	20 – 39 лет	0,36	<b>0,42</b>	0,50	0,19-0,38
	40 – 60 лет	0,31	<b>0,40</b>	0,49	
CD71 <sup>+</sup>	20 – 39 лет	0,33	0,42	0,51	0-0,56
	40 – 60 лет	0,26	0,38	0,64	
CD95 <sup>+</sup>	20 – 39 лет	0,21	<b>0,32</b>	0,50	0,45-0,55
	40 – 60 лет	0,28	<b>0,38</b>	0,55	
HLA-DR <sup>+</sup>	20 – 39 лет	0,28	0,34	0,54	0,34-0,72
	40 – 60 лет	0,26	0,36	0,47	

Медианы количество лимфоцитов с рецептором к лимфопролиферации (CD10<sup>+</sup>), лимфоцитов с рецептором к трансферрину (CD71<sup>+</sup>) и естественных киллеров (CD16<sup>+</sup>) находятся в пределах физиологических норм, достоверное различие между группами не обнаружено.

Медиана содержания активированных лимфоцитов (HLA-DR<sup>+</sup>) находится на нижней границе нормы не зависимо от возрастной группы, причем она составляет 0,34 (0,28:0,54)  $\times 10^9$  кл/л и 0,36 (0,26:0,47)  $\times 10^9$  кл/л у 1-ой и 2-ой возрастной группы соответственно. Снижение концентрации лимфоцитов с маркером к апоптозу (CD95<sup>+</sup>) установлено у обеих обследуемых групп: медиана количества лимфоцитов с рецептором к апоптозу (CD95<sup>+</sup>) составляет 0,32 (0,21:0,50)  $\times 10^9$  кл/л и 0,38 (0,28:0,55)  $\times 10^9$  кл/л у 1-ой и 2-ой возрастной группы соответственно без достоверного различия. Изучение частоты



регистрации дисбалансов лимфоидных субпопуляций (рис. 17) показывает, что низкое количество общего содержания Т- и В-1 лимфоцитов ( $CD5^+$ ), а также зрелых Т-лимфоцитов ( $CD3^+$ ) зарегистрировано у всех обследуемых не зависимо от возрастной группы.

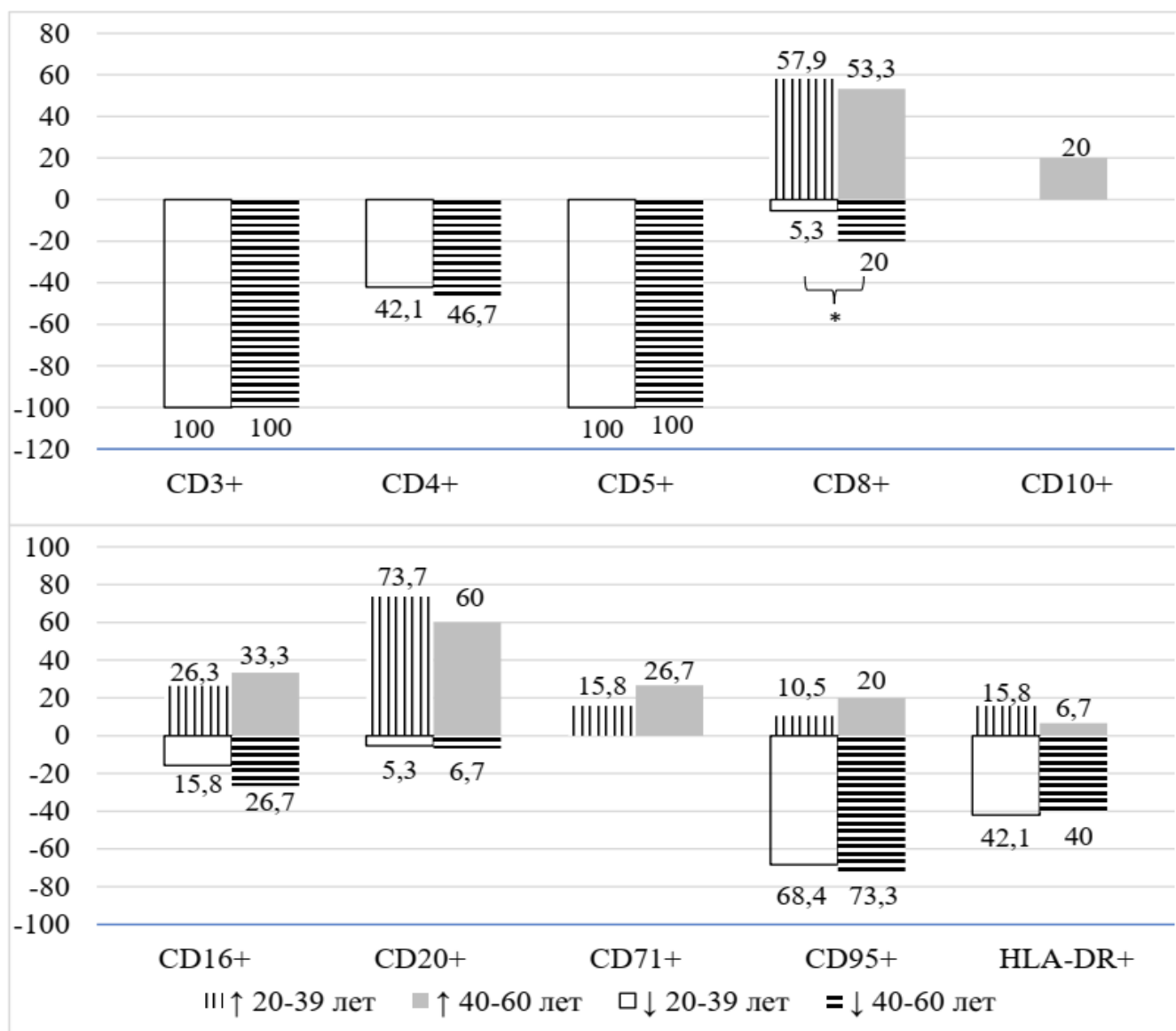


Рисунок 16 – Частота регистрации отклонения содержаний лимфоидных субпопуляций от физиологических оптимальных пределов у женщин 20–39 лет и 40–60 лет, жителей горного региона, %.

↑ выше нормы, ↓ ниже нормы, отрицательное направление оси указывает на состояние дефицита, а положительное на повышенное содержание.

\*  $p < 0,05$

Дефицит Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>) выявлен у 42,10 % и 46,67 % обследуемых 1-ой и 2-ой возрастной группы соответственно. Установлено сочетание дефицита Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>) со снижением активности апоптоза, клеток с маркером (CD95<sup>+</sup>) во всех зарегистрированных случаях у обеих групп, с гиперактивацией В-лимфоцитов (CD20<sup>+</sup>) в 50,00 % и 57,14 % случаев у 1-ой и 2-ой возрастной группы соответственно, а также с дефицитом активированных лимфоцитов (HLA-DR<sup>+</sup>) в 87,50 % и 71,42 % случаев у 1-ой и 2-ой возрастной группы соответственно.

Гиперактивация цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>) установлена у 57,89 % и 53,33 % обследуемых 1-ой и 2-ой возрастной группы соответственно. А низкое содержание указанных клеток (CD8<sup>+</sup>) у 2-ой возрастной группы (20,00 %) достоверно встречается в 3,8 раза чаще, чем у женщин 1-ой возрастной группы (5,26 %) ( $p < 0,05$ ).

У 1-ой возрастной группы высокое содержание клеток (CD8<sup>+</sup>) сочетается с гиперактивацией В-лимфоцитов (CD20<sup>+</sup>) в 81,82 % случаев и с дефицитом апоптоза, клеток с маркером (CD95<sup>+</sup>) в 54,54 % случаев, в то время как у 2-ой возрастной группы оно сопровождается гиперактивацией В-лимфоцитов (CD20<sup>+</sup>) и дефицитом апоптоза, клеток с маркером (CD95<sup>+</sup>) в 62,50 % случаев.

Повышенное содержание клеток с маркером (CD10<sup>+</sup>), отражающих активацию процессов лимфопролиферации, зарегистрировано в 20,00 % случаев обследуемых 2-ой возрастной группы. В то же время высокое содержание лимфоцитов с рецептором к трансферрину (CD71<sup>+</sup>) выявлено у 15,78 % и 26,67 % обследуемых 1-ой и 2-ой возрастной группы соответственно.

Высокая концентрация естественных киллеров (CD16<sup>+</sup>) выявлена у 26,31 % и 33,33 % обследуемых 1-ой и 2-ой возрастной группы соответственно, а низкая концентрация указанных клеток выявлена у 15,78 % и 26,67 % обследуемых 1-ой и 2-ой возрастной группы соответственно, достоверное различия между обследуемыми группами не обнаружено.

Увеличение количества В-лимфоцитов (CD20<sup>+</sup>) зафиксировано у 73,68 % и 60,00 % обследуемых 1-ой и 2-ой возрастной группы соответственно, а снижение

их количества обнаружено у 5,26 % и 6,67 % обследуемых 1-ой и 2-ой возрастной группы соответственно, с отсутствием статистически значимого различия между группами.

Повышенная концентрация В-лимфоцитов (CD20<sup>+</sup>) сочетается с дефицитом апоптоза, клеток с рецепторами к (CD95<sup>+</sup>) в 57,14 % и 66,67 % случаев у 1-ой и 2-ой возрастной группы соответственно.

Дефицит лимфоцитов с маркером к апоптозу (CD95<sup>+</sup>) установлен у 68,42 % и 73,33 % обследуемых 1-ой и 2-ой возрастной группы соответственно, а гиперактивация апоптоза (CD95<sup>+</sup>) зарегистрирована у 10,52 % и 20,00 % женщин 1-ой и 2-ой возрастной группы соответственно, с отсутствием статистически значимого различия между группами.

Кроме того, выявленная сочетанность дисбалансов в пониженном содержании Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>), повышенных концентрациях цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>) и В-лимфоцитов (CD20<sup>+</sup>) с дефицитом клеток с маркером (CD95<sup>+</sup>), отражающих низкую активность процессов апоптоза, сопряжена с дефицитом активированных (HLA-DR<sup>+</sup>) лимфоцитов в среднем в половине случаев ( $r=0,52-0,74$ ,  $p<0,05-0,01$ ) в зависимости от показателя и не зависимо от возраста.

Снижение концентрации активированных лимфоцитов (HLA-DR<sup>+</sup>) выявлено у 42,10 % и 40,00 % обследуемых 1-ой и 2-ой возрастной группы соответственно, а повышенная их активация установлена у 15,78 % и 6,67 % женщин 1-ой и 2-ой возрастной группы соответственно, достоверное различия между обследуемыми группами не обнаружено. Наряду с этим достоверная связь между возрастом и изученными показателями не обнаружена.

Вследствие отсутствия достоверной взаимосвязи между возрастом обследуемых лиц и изученными показателями, а также отсутствия статистически значимого различия между медианами концентраций показателей у обследуемых групп, отсутствием статистически значимого различия между зарегистрированными случаями выявленных дисбалансов (кроме дефицита

цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>)), для изучения корреляционной взаимосвязи и факторного анализа объединили обе группы.

Изучение корреляционных взаимосвязей внутри лимфоидных субпопуляций показывает наличие сложной сети, имеющей прямую высокую силу (рис. 18), в центре которой располагаются Т-хелперы (CD4<sup>+</sup>), причем они связаны с маркерами общего количества Т- и В-1 лимфоцитов (CD5<sup>+</sup>), зрелых Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>) и лимфоцитов с рецептором к апоптозу (CD95<sup>+</sup>).

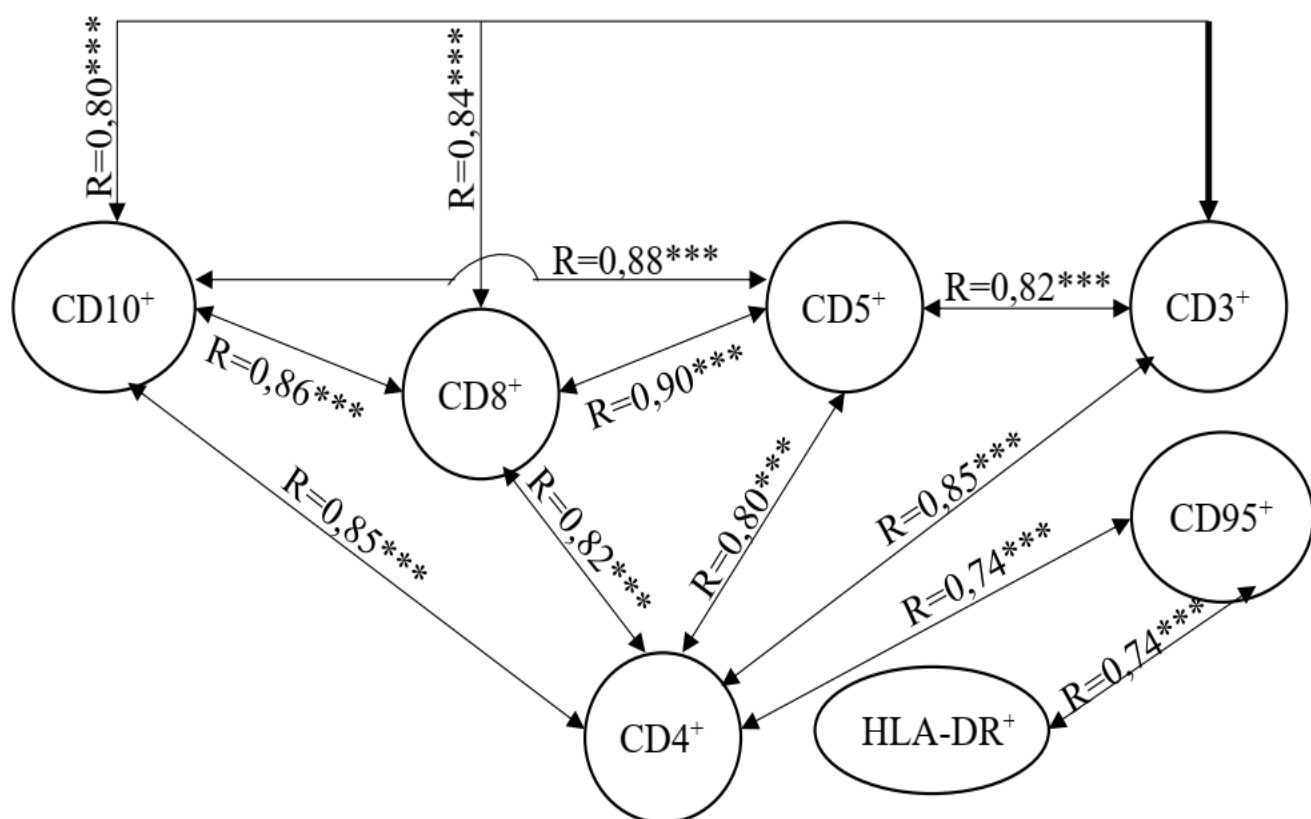


Рисунок 17 – Высокие прямые корреляционные взаимосвязи между уровнями содержания иммунокомпетентных клеток у женщин горного региона в возрасте 20–60 лет \*\*\*  $p < 0,001$

Наряду с этим установлена сложная сеть взаимоотношений, имеющих прямую заметную силу (рис. 19), в центре которой в первую очередь находятся естественные киллеры (CD16<sup>+</sup>), а во вторую очередь располагаются лимфоциты с маркером к апоптозу (CD95<sup>+</sup>) и активированные лимфоциты (HLA-DR<sup>+</sup>).

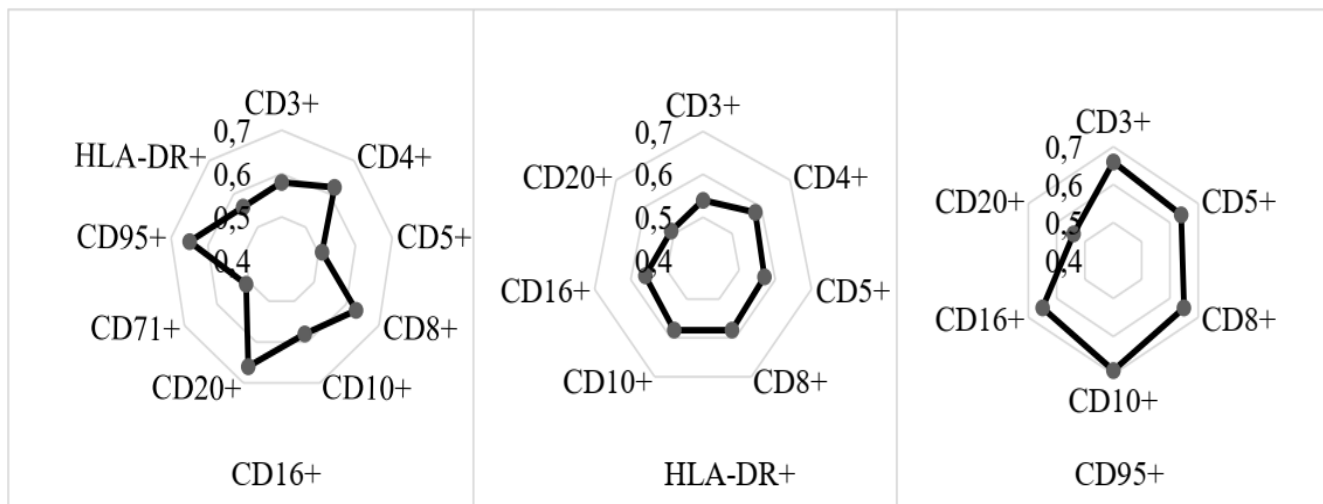


Рисунок 18 – Заметные прямые корреляционные взаимосвязи между уровнями содержания иммунокомпетентных клеток у женщин горного региона в возрасте 20–60 лет

При проведении факторного анализа выделены 3 фактора (табл. 10), суммарный вклад которых в дисперсию переменных составляет 72,01 %, причем первый фактор вносит максимальный вклад в общую дисперсию (49,05 %), а вклад второго фактора составляет 14,02 %, а третий фактор составляет 8,94 % общей дисперсии.

Таблица 10 – Собственные значения факторов и показатели дисперсии у женщин 20–60 лет, проживающих в горном регионе

Фактор	Собственное значение	% дисперсии	Суммарный %
1	6,38	49,05	49,05
2	1,82	14,02	63,07
3	1,16	8,94	72,01

При определении показателей, входящих в состав каждого фактора (табл. 11), выявлено, что наибольшие нагрузки в составе первого фактора у женщин в горном регионе приходятся на показатели дифференцировки и созревания ( $CD5^+$ ,  $CD3^+$ ), пролиферации за счет клеток  $CD10^+$  и в меньшей степени клеток с рецепторами к  $CD71^+$ , клеточной реакции ( $CD8^+$ ,  $CD4^+$ ), а также клеток с рецепторами, отражающими уровень процессов апоптоза  $CD95^+$ .

Таблица 11 – Структура факторных переменных и коэффициенты оценки переменных у женщин 20–60 лет, проживающих в горном регионе

Показатель	Структура факторных переменных			Коэффициенты оценки переменных		
	Фактор			Фактор		
	1	2	3	1	2	3
CD5 <sup>+</sup>	<b>0,91</b>	0,17	0,04	0,236	-0,144	0,058
CD10 <sup>+</sup>	<b>0,91</b>	0,25	-0,04	0,207	-0,082	0,014
CD8 <sup>+</sup>	<b>0,90</b>	0,23	-0,08	0,211	-0,098	-0,007
CD4 <sup>+</sup>	<b>0,89</b>	0,28	-0,07	0,193	-0,059	-0,007
CD3 <sup>+</sup>	<b>0,88</b>	0,06	-0,05	0,255	-0,212	0,012
CD95 <sup>+</sup>	<b>0,65</b>	0,40	0,03	0,088	0,097	0,037
CD71 <sup>+</sup>	0,51	0,34	-0,09	0,057	0,093	-0,035
CD20 <sup>+</sup>	0,19	<b>0,87</b>	-0,13	-0,197	0,565	-0,076
HLA-DR <sup>+</sup>	0,47	<b>0,60</b>	-0,17	-0,033	0,290	-0,085
CD16 <sup>+</sup>	0,45	0,59	0,17	-0,022	0,286	0,105
Эозинофилы	0,05	0,48	0,44	-0,102	0,315	0,238
Моноциты	0,06	0,09	<b>0,92</b>	0,032	0,032	0,509
Нейтрофилы	-0,23	-0,26	<b>0,83</b>	0,04	-0,134	0,453

В состав 2-го фактора входят показатели гуморальной реакции (CD20<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>) и в меньшей степени врожденной клеточной реакции CD16<sup>+</sup>. В состав 3-его фактора входят показатели фагоцитоза за счет нейтрофилов, моноцитов и в меньшей степени эозинофилов.

При расчете вклада каждого показателя и этапа физиологической иммунной реакции в формирование адаптивного иммунного гомеостаза у женщин влажно-континентального горного региона с помощью коэффициентов значений компонентов установленных факторов (рис. 20) оказалось, что 72,01 % полученных результатов у обследуемых горного региона указывают на доминирование процесса фагоцитоза, затем клеточной реакции, дифференцировки и процесса пролиферации, а процессы апоптоза и врожденной клеточной реакции вносят минимальный вклад в формирование физиологического иммунного гомеостаза, в то время как гуморальная реакция практически не вносит никакого вклада.

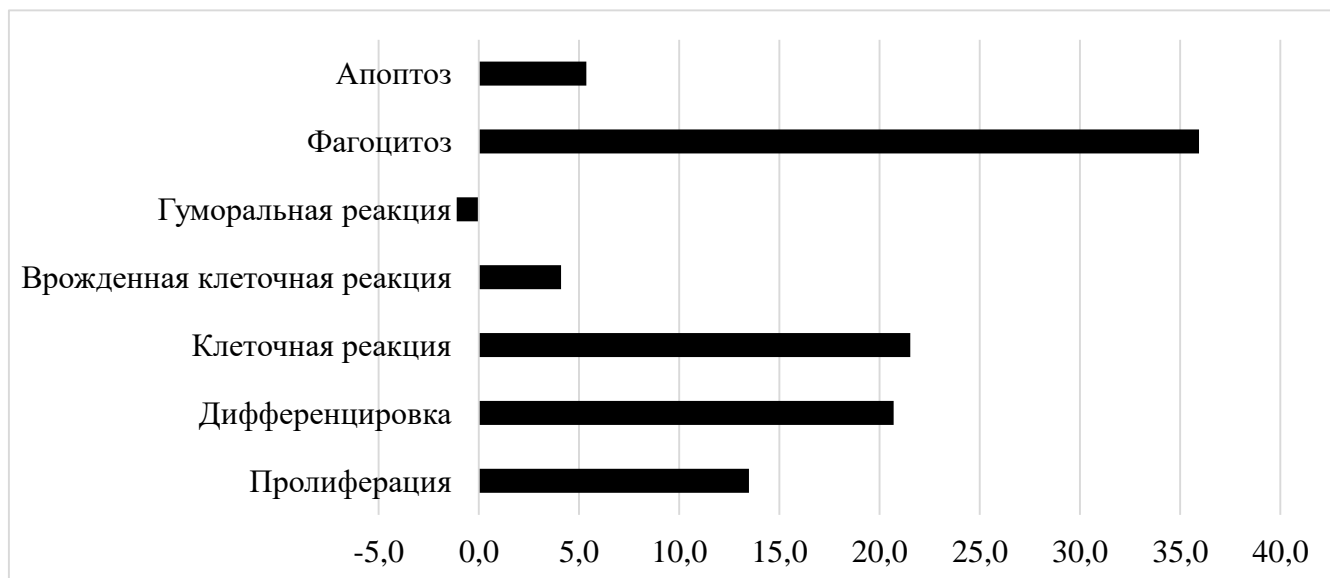


Рисунок 19 – Процентный вклад этапов физиологической иммунной реакции в формирование адаптивного иммунного гомеостаза у женщин горного климатического региона в возрасте 20-60 лет, %

### **3.4 Состояние иммунного гомеостаза у жителей семиаридного климатического региона**

#### **3.4.1 Состояние иммунного гомеостаза у мужчин**

При анализе количества лейкоцитов и определении лейкоцитарной формулы (рис. 21) выявлено, что медианы содержания лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов находятся в пределах физиологических норм не зависимо от возрастной группы с отсутствием статистически значимого различия между обследуемыми группами.

Анализ лейкограммы показал, что у 13,33 % мужчин 1-ой возрастной группы установлено повышенное содержание лейкоцитов и у 6,67 % обследуемых зарегистрировано повышенное содержание нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов (рис. 22).

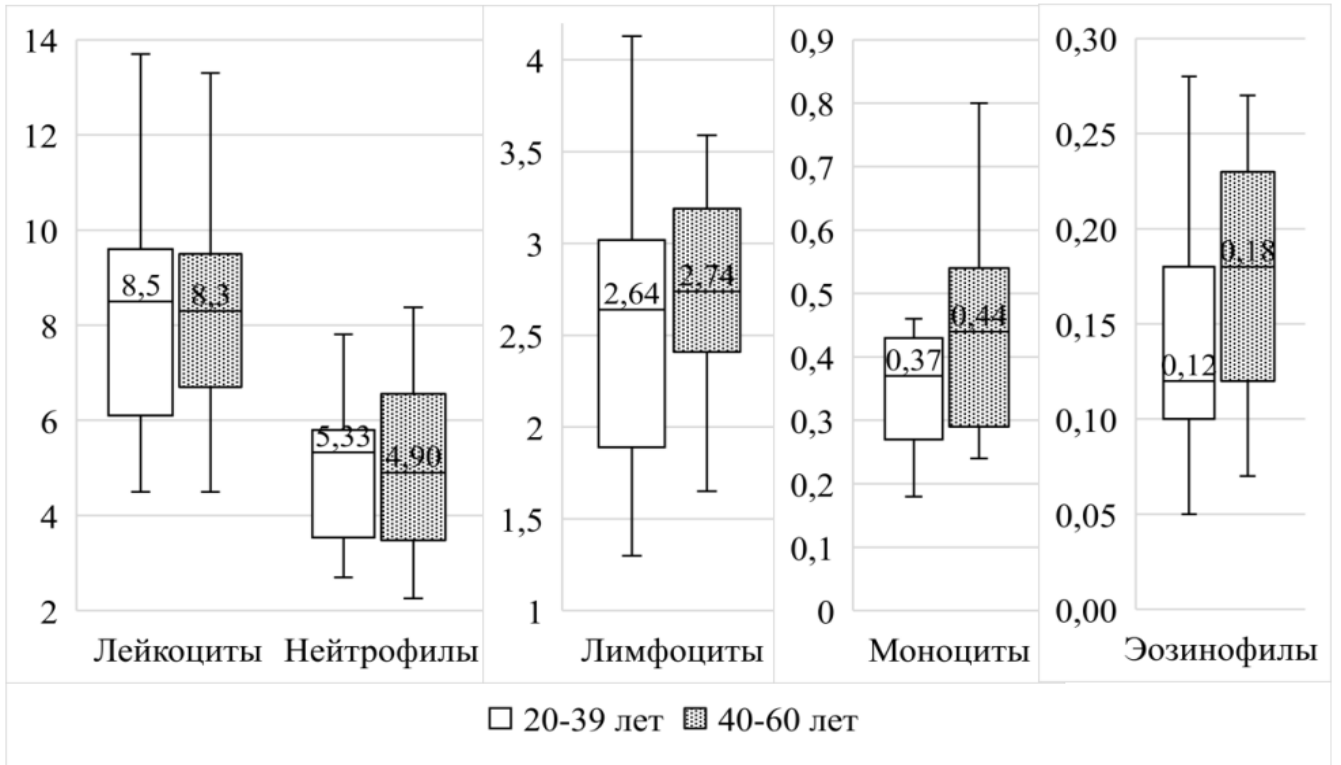


Рисунок 21 – Лейкограмма с указанием медианы у мужчин 20–39 лет и 40–60 лет, жителей семиаридного климатического региона, x 10<sup>9</sup> кл/л

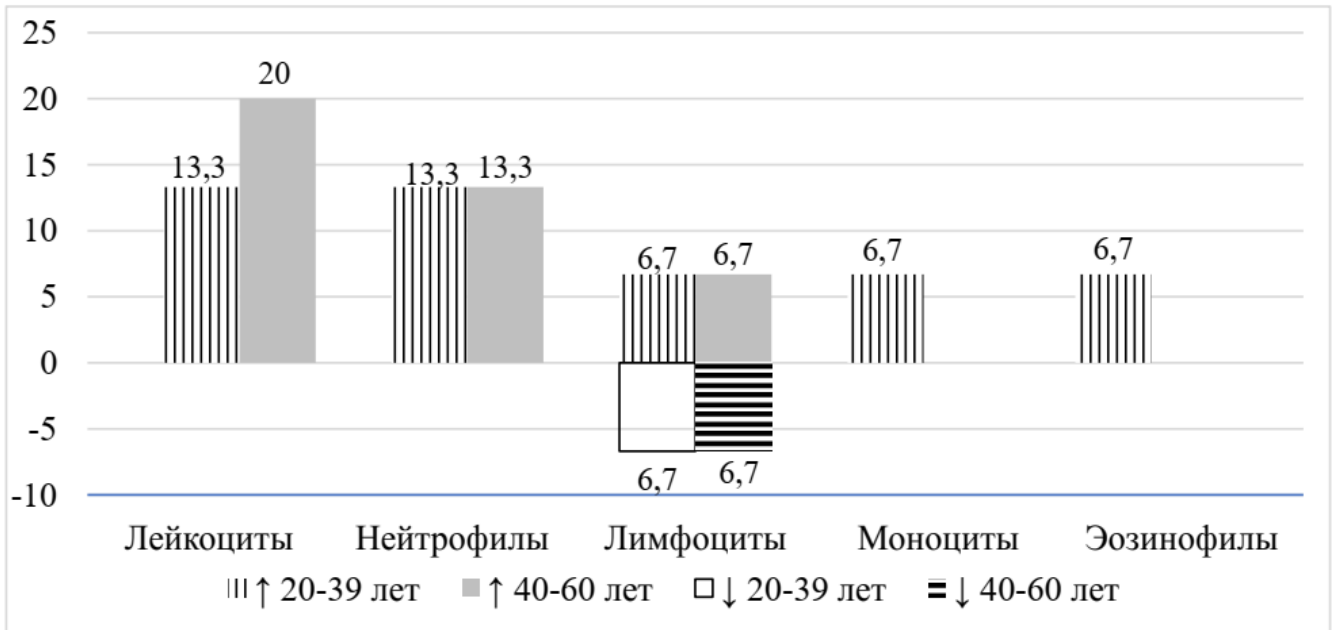


Рисунок 22 – Частота регистрации отклонения содержаний лейкоцитов от физиологических оптимальных пределов у мужчин 20–39 лет и 40–60 лет, жителей семиаридного климатического региона, %.

↑ выше нормы, ↓ ниже нормы, отрицательное направление оси указывает на состояние дефицита, а положительное на повышенное содержание.



У 2-ой возрастной группы выявлено высокое содержание лейкоцитов у 20,00 % мужчин, повышение количества нейтрофилов у 13,33 % и лимфоцитоза у 6,67 % мужчин. В то же время у 6,67 % обследуемых зарегистрировано состояние снижения концентрации лимфоцитов в периферической крови не зависимо от возрастной группы.

Результаты анализа содержания лимфоидной субпопуляции указывают на нахождение медианы зрелых Т-лимфоцитов ( $CD3^+$ ) и общего количества Т- и В-1 лимфоцитов ( $CD5^+$ ) ниже предела нормальных величин у обеих групп не зависимо от возраста (рис. 23).

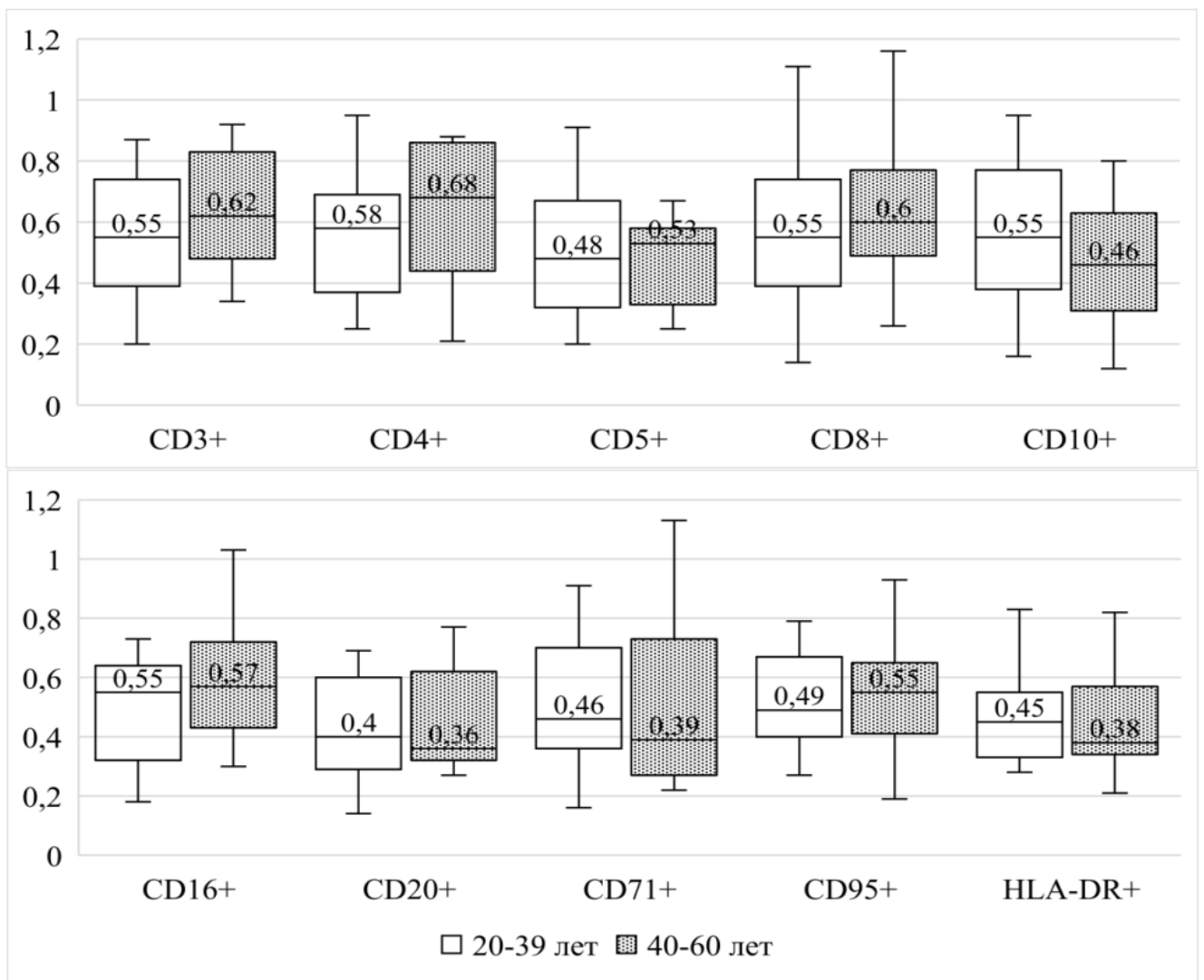


Рисунок 23 – Содержание лимфоидных субпопуляций с указанием медианы у мужчин 20–39 лет и 40–60 лет, жителей семиаридного климатического региона,  $\times 10^9$  кл/л.

Медиана концентрации Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>) находится в пределах физиологических норм не зависимо от возрастной группы, в то время как медианы содержания цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>) и естественных киллеров (CD16<sup>+</sup>) превышают диапазон нормальных величин (табл. 12).

Таблица 12 – Медианы и проценти́ли лимфоидных субпопуляций у мужчин 20–39 лет и 40–60 лет, жителей семиаридного климатического региона, × 10<sup>9</sup> кл/л

Показатель	Группа	Q <sub>1</sub>	Медиана	Q <sub>3</sub>	Норма
CD3 <sup>+</sup>	20 – 39 лет	0,39	<b>0,55</b>	0,74	1,00-1,50
	40 – 60 лет	0,48	<b>0,62</b>	0,83	
CD4 <sup>+</sup>	20 – 39 лет	0,37	0,58	0,69	0,40-0,80
	40 – 60 лет	0,44	0,68	0,86	
CD5 <sup>+</sup>	20 – 39 лет	0,32	<b>0,48</b>	0,67	1,00-1,50
	40 – 60 лет	0,33	<b>0,53</b>	0,58	
CD8 <sup>+</sup>	20 – 39 лет	0,39	<b>0,55</b>	0,74	0,20-0,40
	40 – 60 лет	0,49	<b>0,60</b>	0,77	
CD10 <sup>+</sup>	20 – 39 лет	0,38	0,55	0,77	0,05-0,60
	40 – 60 лет	0,31	0,46	0,63	
CD16 <sup>+</sup>	20 – 39 лет	0,32	<b>0,55</b>	0,64	0,25-0,50
	40 – 60 лет	0,43	<b>0,57</b>	0,72	
CD20 <sup>+</sup>	20 – 39 лет	0,29	<b>0,40</b>	0,60	0,19-0,38
	40 – 60 лет	0,32	0,36	0,62	
CD71 <sup>+</sup>	20 – 39 лет	0,36	0,46	0,70	0-0,56
	40 – 60 лет	0,27	0,39	0,73	
CD95 <sup>+</sup>	20 – 39 лет	0,40	0,49	0,67	0,45-0,55
	40 – 60 лет	0,41	0,55	0,65	
HLA-DR <sup>+</sup>	20 – 39 лет	0,33	0,45	0,55	0,34-0,72
	40 – 60 лет	0,34	0,38	0,57	

Медиана содержания лимфоцитов с рецептором к лимопротиферации (CD10<sup>+</sup>) находится в норме у обеих групп, однако у 1-ой возрастной группы ближе к верхней границе нормы и составляет 0,55 (0,38:0,77) × 10<sup>9</sup> кл/л с отсутствием статистически значимого различия от медианного значения у 2-ой возрастной группы.

У 1-ой возрастной группы установлено состояние повышенного количества В-лимфоцитов (CD20<sup>+</sup>), медиана составляет 0,40 (0,29:0,60) × 10<sup>9</sup> кл/л. У 2-ой

возрастной группы медиана составляет  $0,36 (0,32;0,62) \times 10^9$  кл/л, в том и другом случае ближе к верхней границе физиологических норм. Однако, достоверное различие между группами не обнаружено.

Несмотря на нахождение медиан концентрации лимфоцитов с рецептором к трансферрину ( $CD71^+$ ), лимфоцитов с маркером к апоптозу ( $CD95^+$ ) и активированных лимфоцитов ( $HLA-DR^+$ ) в пределах физиологических норм у обеих возрастных групп, не обнаружено достоверное различие, но у 2-ой возрастной группы медиана апоптоза ( $CD95^+$ ) находится на верхней границе нормы и составляет  $0,55 (0,41;0,65) \times 10^9$  кл/л.

Изучение частоты регистрации отклонения содержаний показателей лимфоидных субпопуляций от физиологических оптимальных пределов (Рисунок 24) показало состояние дефицита общего содержания Т- и В-1 лимфоцитов ( $CD5^+$ ) у всех обследуемых не зависимо от возрастной группы, а также дефицита зрелых Т-лимфоцитов ( $CD3^+$ ) практически у всех обследуемых не зависимо от возрастной группы, причем дефицит ( $CD3^+$ ) выявлен у 100 % мужчин 1-ой возрастной группы и 93,33 % мужчин 2-ой возрастной группы, одновременно с высоким содержанием зрелых Т-лимфоцитов ( $CD3^+$ ) у 6,67 % обследуемых 2-ой возрастной группы.

Снижение уровня экспрессии маркера Т-хелперных лимфоцитов ( $CD4^+$ ) у 40,00 % мужчин 1-ой возрастной группы встречается достоверно чаще, чем у мужчин 2-ой возрастной группы (6,67 %) в 6 раз ( $p < 0,05$ ).

Наряду с этим установлено, что гиперактивация Т-хелперов ( $CD4^+$ ) у обследуемых 1-ой возрастной группы (13,33 %) встречается достоверно реже, чем у мужчин 2-ой возрастной группы (33,33 %) в 2,5 раза ( $p < 0,05$ ). Достоверное различие между содержанием Т-хелперов ( $CD4^+$ ) и возрастом обследуемых не обнаружено.

Дефицит Т-хелперов ( $CD4^+$ ) у 1-ой возрастной группы сочетается с дефицитом клеток ( $CD95^+$ ), отражающих уровень апоптоза и активированных лимфоцитов ( $HLA-DR^+$ ) в 66,67 % случаев.

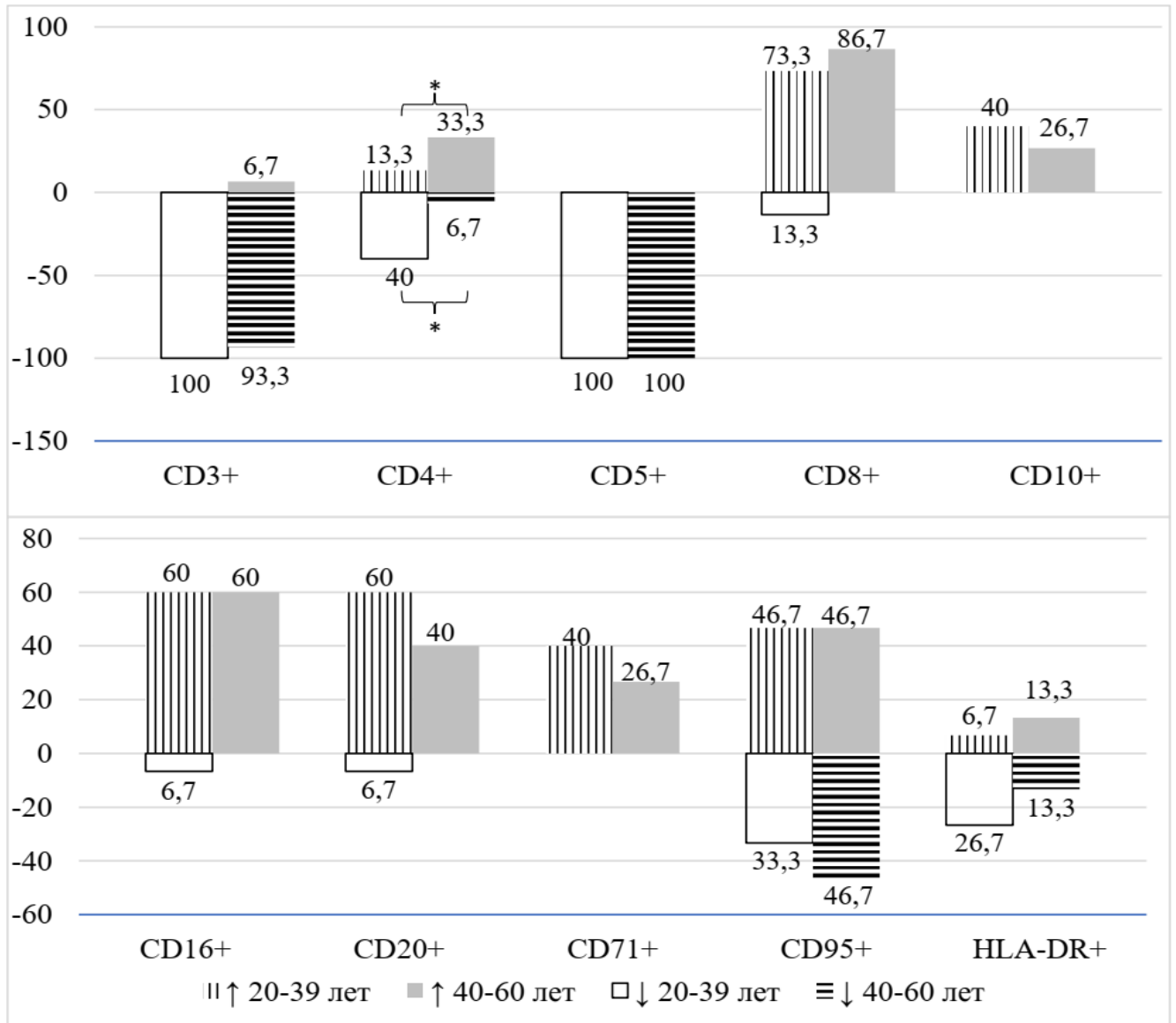


Рисунок 24 – Частота регистрации отклонения содержаний лимфоидных субпопуляций от физиологических оптимальных пределов у мужчин 20–39 лет и 40–60 лет, жителей семиаридного климатического региона, %.

↑ выше нормы, ↓ ниже нормы, отрицательное направление оси указывает на состояние дефицита, а положительное на повышенное содержание; \*  $p < 0,05$

Сочетание гиперактивации Т-хелперов ( $CD4^+$ ) у 2-ой возрастной группы с повышенными концентрациями цитотоксических Т-лимфоцитов ( $CD8^+$ ), естественных киллеров ( $CD16^+$ ) и апоптоза ( $CD95^+$ ) установлено в 100 % случаев.

Повышенные концентрации цитотоксических Т-лимфоцитов ( $CD8^+$ ) установлены у 73,33 % и 86,67 % мужчин 1-ой и 2-ой возрастной группы

соответственно, а снижение концентрации указанных клеток (CD8<sup>+</sup>) зарегистрировано у 13,33 % обследуемых 1-ой возрастной группы.

В 1-ой возрастной группе высокое содержание цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>) сочетается с гиперактивацией лимфопролиферации (CD10<sup>+</sup>) и апоптоза (CD95<sup>+</sup>) в 54,54 % случаев, с повышением количества естественных киллеров (CD16<sup>+</sup>) в 72,73 %, а также с увеличением количества В-лимфоцитов (CD20<sup>+</sup>) в 63,64 %.

Во 2-ой возрастной группе высокий уровень цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>) сопровождается высокой концентрацией В-лимфоцитов (CD20<sup>+</sup>) и апоптоза (CD95<sup>+</sup>) в 53,84 %, а также с гиперактивацией естественных киллеров (CD16<sup>+</sup>) в 69,23 %.

Высокое содержание лимфоцитов с рецепторами (CD10<sup>+</sup>) и (CD71<sup>+</sup>), отражающими уровень лимфопролиферации, выявлено у 40,00 % и 26,67 % обследуемых 1-ой и 2-ой возрастной группы соответственно с отсутствием статистически значимого различия между группами.

У 60,00 % человек 1-ой возрастной группы установлено повышенное количество естественных киллеров (CD16<sup>+</sup>) и В-лимфоцитов (CD20<sup>+</sup>), причем в 77,78 % случаев повышение обоих показателей (CD16<sup>+</sup>) и (CD20<sup>+</sup>), а также состояния гиперактивации (CD16<sup>+</sup>) и (CD20<sup>+</sup>) сопровождаются с высоким уровнем апоптоза (CD95<sup>+</sup>) в 66,67 %. Наряду с этим у одного человека (6,67 %) в 1-ой возрастной группе выявлен дефицит обоих показателей (CD16<sup>+</sup>) и (CD20<sup>+</sup>).

У 60,00 % мужчин 2-ой возрастной группы зарегистрировано состояние высокой концентрации естественных киллеров (CD16<sup>+</sup>), причем оно в 77,78 % случаев сочетается с увеличением активности апоптоза (CD95<sup>+</sup>), а также в 55,56 % с повышением количества Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>) и В-лимфоцитов (CD20<sup>+</sup>).

Гиперактивация В-лимфоцитов (CD20<sup>+</sup>) выявлена у 40,00 % обследуемых 2-ой возрастной группы с отсутствием статистически значимого различия между 1-ой и 2-ой возрастной группой. Однако в 66,67 % случаев высокая концентрация В-лимфоцитов у 2-ой возрастной группы сочетается с повышением количества Т-

хелперов (CD4<sup>+</sup>) и лимфоцитов с рецептором к трансферрину (CD71<sup>+</sup>), а также в 83,33 % с гиперактивацией апоптоза (CD95<sup>+</sup>).

Высокая концентрация лимфоцитов с маркером к апоптозу (CD95<sup>+</sup>) установлена у 46,67 % мужчин не зависимо от возрастной группы, в то время как дефицит (CD95<sup>+</sup>) зафиксирован у 33,33 % и 46,67 % обследуемых 1-ой и 2-ой возрастной группы соответственно.

Увеличение количества активированных лимфоцитов (HLA-DR<sup>+</sup>) зарегистрировано у 6,67 % и 13,33 % мужчин 1-ой и 2-ой возрастной группы соответственно, а состояние снижения содержания активированных лимфоцитов (HLA-DR<sup>+</sup>) в периферической крови выявлено у 26,67 % и 13,33 % обследуемых 1-ой и 2-ой возрастной группы соответственно.

Вследствие отсутствия достоверной взаимосвязи между возрастом и изученными показателями, а также отсутствия статистически значимого различия между медианами концентраций всех показателей у обследуемых лиц обе группы объединили для изучения корреляционной взаимосвязи и факторного анализа.

Изучение корреляционной взаимосвязи между лимфоидными субпопуляциями показателей у мужчин семиаридного региона выявляет наличие высокой прямой взаимосвязи (рис. 25) клеток с рецепторами к апоптозу (CD95<sup>+</sup>) с лимфоцитами с рецептором к трансферрину (CD71<sup>+</sup>) и естественными киллерами (CD16<sup>+</sup>), одновременно со связью между (CD71<sup>+</sup>) и В-лимфоцитами (CD20<sup>+</sup>), а также высокой прямой взаимосвязи Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>) с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CD8<sup>+</sup>).

Наряду с этим установлена сложная сеть прямого сильного взаимоотношения (рис. 26), в центре которой располагаются Т-хелперы (CD4<sup>+</sup>), имеющие связь со всеми изученными показателями лимфоидной субпопуляции, кроме маркера общих Т- и В-1 лимфоцитов (CD5<sup>+</sup>) и активированных лимфоцитов (HLA-DR<sup>+</sup>). Выявлена высокая прямая связь Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>) с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CD8<sup>+</sup>).

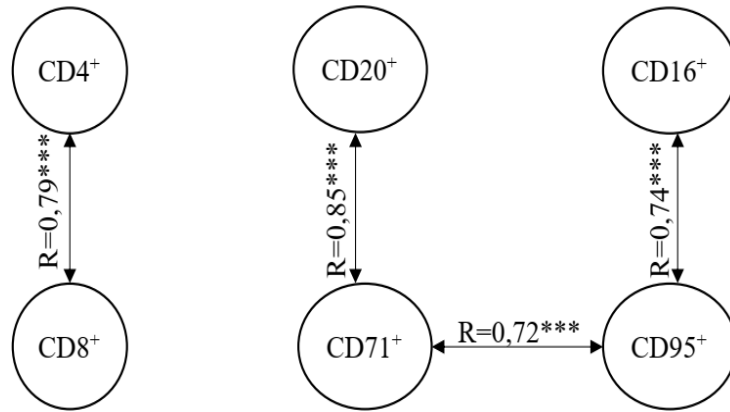


Рисунок 25 – Высокие прямые корреляционные взаимосвязи между уровнями содержания иммунокомпетентных клеток у мужчин семиаридного климатического региона в возрасте 20–60 лет (\*\*\*)  $p < 0,001$ )

Активированные лимфоциты (HLA-DR<sup>+</sup>) и естественные киллеры (CD16<sup>+</sup>) выступают как второстепенные центры сети сильных прямых взаимосвязей, причем маркер (HLA-DR<sup>+</sup>) имеет связь со зрелыми Т-лимфоцитами (CD3<sup>+</sup>), лимфоцитами с маркером к лимфопролиферации (CD10<sup>+</sup>), лимфоцитами с рецептором к трансферрину (CD71<sup>+</sup>), лимфоцитами с маркером к апоптозу (CD95<sup>+</sup>) и естественными киллерами (CD16<sup>+</sup>).

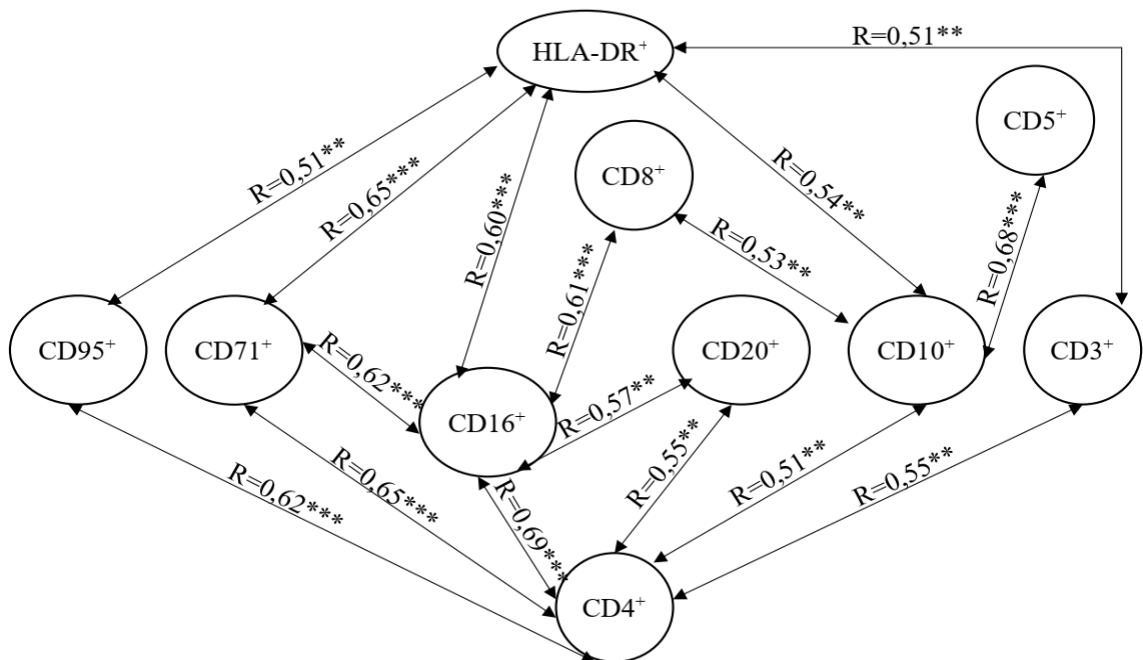


Рисунок 26 – Заметные прямые корреляционные взаимосвязи между уровнями содержания иммунокомпетентных клеток у мужчин семиаридного климатического региона в возрасте 20–60 лет (\*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ )

В то время как маркер естественных киллеров (CD16<sup>+</sup>) связывает маркеры Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>), В-лимфоцитов (CD20<sup>+</sup>) и лимфоцитов с рецептором к трансферрину (CD71<sup>+</sup>).

При проведении факторного анализа выделены 4 фактора (табл. 13), суммарный вклад которых в дисперсию переменных составляет 78,11 %, причем первый фактор вносит максимальный вклад в общую дисперсию (39,32 %), вклад второго фактора составляет 14,93 %, третий фактор занимает 12,48 % общей дисперсии, в то время как четвертый фактор занимает 11,38 % общей дисперсии.

Таблица 13 – Собственные значения факторов и показатели дисперсии у мужчин 20–60 лет, проживающих в семиаридном климатическом регионе

Фактор	Собственное значение	% дисперсии	Суммарный %
1	5,11	39,32	39,32
2	1,94	14,93	54,25
3	1,62	12,48	66,73
4	1,48	11,38	78,11

При определении показателей, входящих в состав каждого фактора (табл. 14), выявлено, что наибольшие нагрузки в составе первого фактора у мужчин в семиаридном климатическом регионе приходятся на показатели гуморальной реакции в основном за счет В-лимфоцитов (CD20<sup>+</sup>), процесса лимфопротиферации (CD10<sup>+</sup>) за счет рецептора трансферрина (CD71<sup>+</sup>) и процесса апоптоза (CD95<sup>+</sup>). В состав 2-го фактора входят маркеры, отражающие уровни дифференцировки и созревания в основном (CD3<sup>+</sup>) и (CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>), в меньшей степени врожденной клеточной реакции (CD16<sup>+</sup>).

В состав 3-го фактора входят маркеры, отражающие уровень лимфопротиферации (CD10<sup>+</sup>), дифференцировки и созревания за счет CD5<sup>+</sup> и уровень клеток – активаторов (HLA-DR<sup>+</sup>). В состав 4-го фактора входят показатели фагоцитоза – эозинофилы, моноциты и в меньшей степени нейтрофилы.



Таблица 14 – Структура факторных переменных у мужчин 20-60 лет, проживающих в семиаридном климатическом регионе.

Показатель	Структура факторных переменных				Коэффициенты оценки переменных			
	Фактор				Фактор			
	1	2	3	4	1	2	3	4
CD20 <sup>+</sup>	<b>0,94</b>	0,18	-0,03	0,02	0,367	-0,035	-0,085	-0,09
CD71 <sup>+</sup>	<b>0,91</b>	0,12	0,26	0,01	0,347	-0,090	0,071	-0,106
CD95 <sup>+</sup>	<b>0,86</b>	0,11	0,08	0,24	0,319	-0,097	-0,039	0,051
CD3 <sup>+</sup>	-0,01	<b>0,90</b>	0,08	-0,02	-0,123	0,425	-0,054	-0,122
CD8 <sup>+</sup>	0,16	<b>0,87</b>	0,21	0,20	-0,072	0,349	-0,011	-0,017
CD4 <sup>+</sup>	0,32	<b>0,85</b>	0,22	0,22	-0,006	0,315	-0,015	-0,014
CD16 <sup>+</sup>	0,53	0,58	0,03	0,28	0,120	0,173	-0,099	0,052
CD10 <sup>+</sup>	0,05	0,07	<b>0,89</b>	0,19	-0,055	-0,090	0,427	0,027
CD5 <sup>+</sup>	-0,03	0,16	<b>0,89</b>	0,01	-0,081	-0,016	0,433	-0,083
HLA-DR <sup>+</sup>	0,28	0,18	<b>0,69</b>	0,04	0,054	-0,032	0,312	-0,078
Эозинофилы	0,02	0,21	0,03	<b>0,89</b>	-0,101	-0,009	-0,083	0,506
Моноциты	0,26	0,05	0,29	<b>0,79</b>	0,018	-0,133	0,062	0,421
Нейтрофилы	0,04	0,07	0,00	0,58	-0,042	-0,042	-0,058	0,336

Далее проведен расчет вклада каждого показателя и этапа физиологической иммунной реакции в формирование адаптивного иммунного гомеостаза у мужчин семиаридного региона (рис. 27)

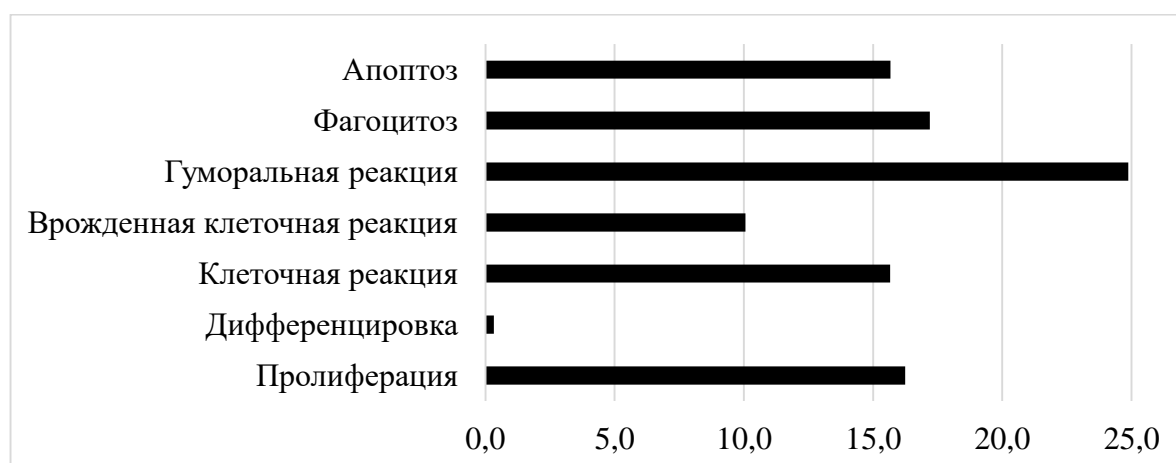


Рисунок 27 – Процентный вклад этапов физиологической иммунной реакции в формирование адаптивного иммунного гомеостаза у мужчин семиаридного климатического региона в возрасте 20–60 лет, %

Установлено, что 78,11 % полученных результатов у обследуемых семиаридного региона указывают на доминирование гуморальной реакции, затем процессов фагоцитоза, пролиферации, апоптоза и клеточной реакции. Процесс дифференцировки практически не вносит никакого вклада в формирование физиологического адаптивного иммунного гомеостаза.

### 3.4.2. Состояние иммунного гомеостаза у женщин

Анализ результатов лейкоцитарной формулы и общего количества лейкоцитов (рис. 28) показывает, что медианы количеств общих лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов у обеих возрастных групп находятся в пределах физиологических норм с отсутствием статистически значимого возрастного различия.

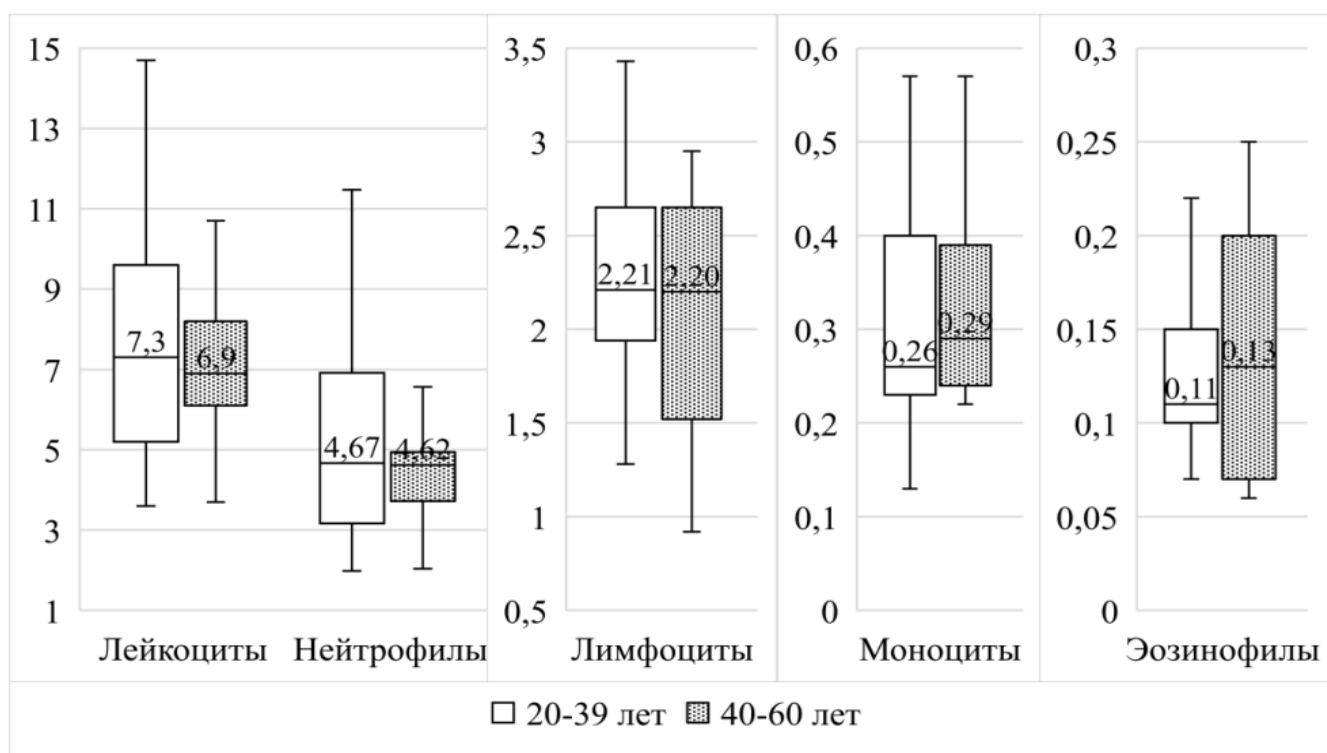


Рисунок 28 – Лейкограмма с указанием медианы у женщин 20–39 лет и 40–60 лет, жителей семиаридного климатического региона,  $\times 10^9$  кл/л

Анализ частоты регистрации отклонения в содержании лейкоцитов от физиологических оптимальных пределов (рис. 29) указывает на повышение концентрации общего количества лейкоцитов у 13,33 % женщин не зависимо от возрастной группы, а снижение содержания указанного параметра выявлено у 6,67 % обследуемых не зависимо от возрастной группы.

Высокая концентрация нейтрофилов зарегистрирована у 20,00 % и 6,67 % женщин 1-ой и 2-ой возрастной группы соответственно, а дефицит нейтрофилов установлен у 6,67 % женщин 1-ой возрастной группы.

Низкий уровень содержания лимфоцитов выявлен у 13,33 % и 20,00 % женщин 1-ой и 2-ой возрастной группы соответственно, а избыток количества лимфоцитов зарегистрирован у 6,67 % женщин 2-ой возрастной группы.

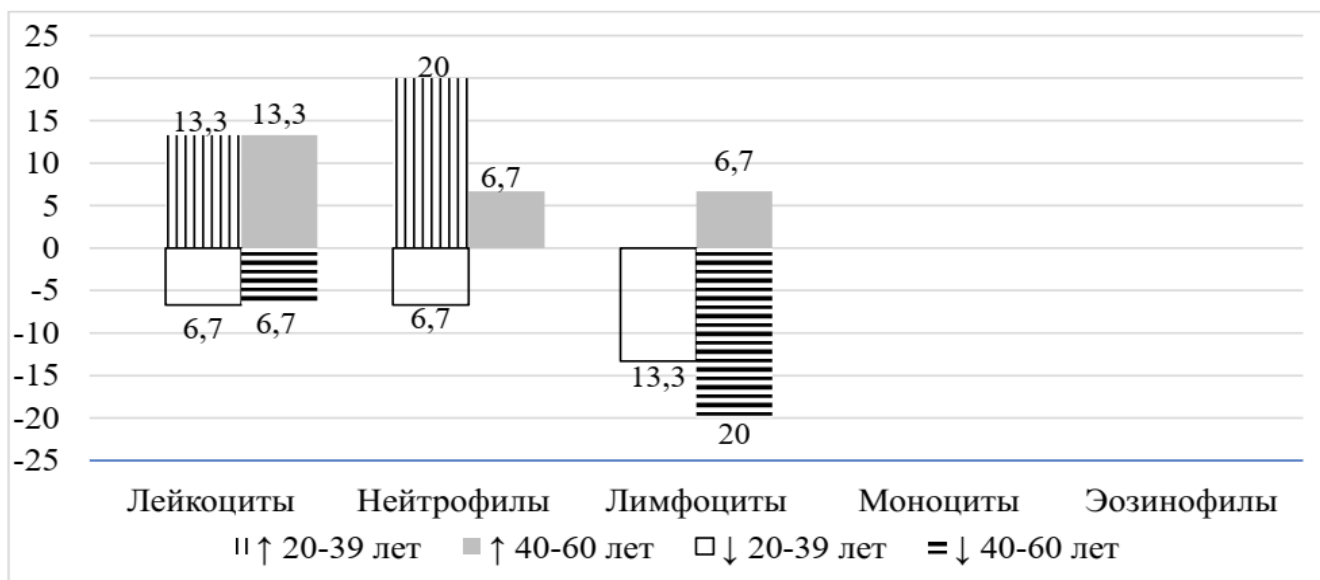


Рисунок 29 – Частота регистрации отклонения содержаний лейкоцитов от физиологических оптимальных пределов у женщин 20–39 лет и 40–60 лет, жителей семиаридного климатического региона, %.

↑ выше нормы, ↓ ниже нормы, отрицательное направление оси указывает на

Случаи регистрации дисбаланса в содержании моноцитов и эозинофилов в зависимости от возраста не выявлены.

Достоверная корреляционная взаимосвязь между показателями лейкограммы и возрастом не обнаружена.

Анализ концентрации лимфоидных субпопуляций (рис. 30) указывает на состояние нахождения медиан зрелых Т-лимфоцитов ( $CD3^+$ ) и общих Т- и В-1 лимфоцитов ( $CD5^+$ ) ниже диапазона физиологических норм у обеих возрастных групп с отсутствием статистически значимого различия между группами.

Низкий уровень содержания Т-хелперов ( $CD4^+$ ) (табл. 15), причем медиана ( $CD4^+$ ) у 1-ой возрастной группы находится ниже физиологических норм и составляет  $0,39 (0,31;0,51) \times 10^9$  кл/л, а у 2-ой возрастной группы находится ближе к нижней границе нормы и составляет  $0,44 (0,27;0,74) \times 10^9$  кл/л. Достоверное различие по содержанию Т-хелперов ( $CD4^+$ ) между обследуемыми группами не обнаружено.

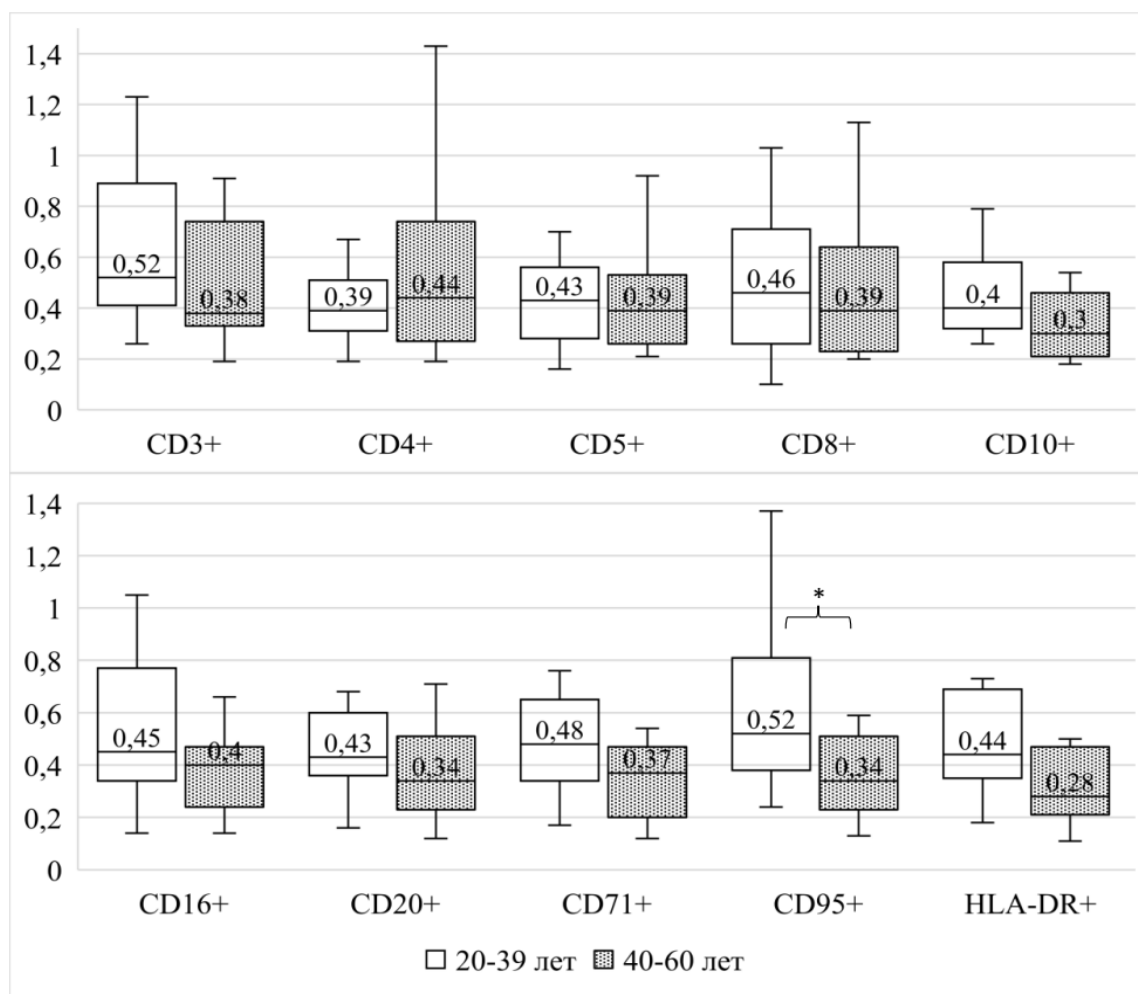


Рисунок 30 – Содержание лимфоидных субпопуляций с указанием медианы у женщин 20–39 лет и 40–60 лет, жителей семиаридного климатического региона,  $\times 10^9$  кл/л (\* –  $P < 0,05$ )

У 1-ой возрастной группы выявлено расположение медианы цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>) выше диапазона нормальных величин, так как она составляет 0,46 (0,26:0,71) × 10<sup>9</sup> кл/л, одновременно их медиана располагается ближе к верхней границе норм у женщин 2-ой возрастной группы, так как она составляет 0,39 (0,23:0,64) × 10<sup>9</sup> кл/л, с отсутствием статистически значимого различия между группами.

Таблица 15 – Медианы и проценти́ли лимфоидных субпопуляций у женщин 20 – 39 лет и 40 – 60 лет, жителей семиаридного климатического региона, × 10<sup>9</sup> кл/л.

\*P < 0,05

Показатель	Группа	Q <sub>1</sub>	Медиана	Q <sub>3</sub>	Норма
CD3 <sup>+</sup>	20 – 39 лет	0,41	<b>0,52</b>	0,89	1,00-1,50
	40 – 60 лет	0,33	<b>0,38</b>	0,74	
CD4 <sup>+</sup>	20 – 39 лет	0,31	<b>0,39</b>	0,51	0,40-0,80
	40 – 60 лет	0,27	0,44	0,74	
CD5 <sup>+</sup>	20 – 39 лет	0,28	<b>0,43</b>	0,56	1,00-1,50
	40 – 60 лет	0,26	<b>0,39</b>	0,53	
CD8 <sup>+</sup>	20 – 39 лет	0,26	<b>0,46</b>	0,71	0,20-0,40
	40 – 60 лет	0,23	0,39	0,64	
CD10 <sup>+</sup>	20 – 39 лет	0,32	0,40	0,58	0,05-0,60
	40 – 60 лет	0,21	0,30	0,46	
CD16 <sup>+</sup>	20 – 39 лет	0,34	0,45	0,77	0,25-0,50
	40 – 60 лет	0,24	0,40	0,47	
CD20 <sup>+</sup>	20 – 39 лет	0,36	<b>0,43</b>	0,60	0,19-0,38
	40 – 60 лет	0,23	0,34	0,51	
CD71 <sup>+</sup>	20 – 39 лет	0,34	0,48	0,65	0-0,56
	40 – 60 лет	0,20	0,37	0,47	
CD95 <sup>+</sup>	20 – 39 лет	0,38	0,52*	0,81	0,45-0,55
	40 – 60 лет	0,23	0,34*	0,51	
HLA-DR <sup>+</sup>	20 – 39 лет	0,35	0,44	0,69	0,34-0,72
	40 – 60 лет	0,21	<b>0,28</b>	0,47	

Медианы содержания лимфоцитов с рецептором к лимфопролиферации (CD10<sup>+</sup>) и лимфоцитов с рецептором к трансферрину (CD71<sup>+</sup>) находятся в пределах физиологических норм не зависимо от возрастной группы. А также медианы концентрации естественных киллеров (CD16<sup>+</sup>) находятся в норме у

обеих групп, но со стремлением к повышенным значениям у 1-ой возрастной группы, причем медиана составляет  $0,45 (0,34;0,77) \times 10^9$  кл/л, с отсутствием статистически значимого различия от 2-ой возрастной группы, у которых медиана составляет  $0,40 (0,24;0,47) \times 10^9$  кл/л.

Медиана количества В-лимфоцитов (CD20<sup>+</sup>) у 2-ой возрастной группы находится в пределах нормальных величин со стремлением к повышенным значениям, так как она составляет  $0,34 (0,23;0,51) \times 10^9$  кл/л, в то время как медиана их количества у 1-ой возрастной группы превышает диапазон физиологических норм и составляет  $0,43 (0,36;0,60) \times 10^9$  кл/л, но достоверное различие между группами не обнаружено.

Низкое содержание лимфоцитов с маркером к апоптозу (CD95<sup>+</sup>) установлено у 2-ой возрастной группы, так как медиана концентрации (CD95<sup>+</sup>) составляет  $0,34 (0,23;0,51) \times 10^9$ , что достоверно ниже в 1,5 раза, чем медиана (CD95<sup>+</sup>) у 1-ой возрастной группы ( $P < 0,05$ ), составляющая  $0,52 (0,38;0,81) \times 10^9$  и находящаяся в пределах физиологических норм.

Медиана количества активированных лимфоцитов (HLA-DR<sup>+</sup>) указывает на состояние дефицита (HLA-DR<sup>+</sup>) у 2-ой возрастной группы, причем она находится ниже диапазона нормальных величин и составляет  $0,28 (0,21;0,47) \times 10^9$  в отличие от медианы их содержания у 1-ой возрастной группы, находящейся в пределах норм и составляющей  $0,44 (0,35;0,69) \times 10^9$ . Достоверное различие между обследуемыми группами не выявлено.

Изучение частоты регистрации дисбаланса лимфоидных субпопуляций (Рисунок 31) подтверждает состояние дефицита общих Т- и В-1 лимфоцитов (CD5<sup>+</sup>), так оно зарегистрировано у всех обследуемых независимо от возрастной группы, и зрелых Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>), причем оно установлено у 86,67 % и 93,33 % женщин 1-ой и 2-ой возрастной группы соответственно.

Снижение концентрации Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>) у обследуемых 1-ой возрастной группы (53,33 %) встречается достоверно чаще, чем у 2-ой возрастной группы в 2 раза (26,67 %) ( $P < 0,05$ ). В то время как гиперактивация Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>)

выявлена у 6,67 % и 13,33 % женщин 1-ой и 2-ой возрастной группы соответственно с отсутствием статистически значимого различия между группами.

В дополнении к этому выявлено состояние сочетания дефицит ( $CD4^+$ ) со снижением содержанием апоптоза ( $CD95^+$ ) в 50 % и 100 % случаев у 1-ой и 2-ой возрастной группы соответственно.

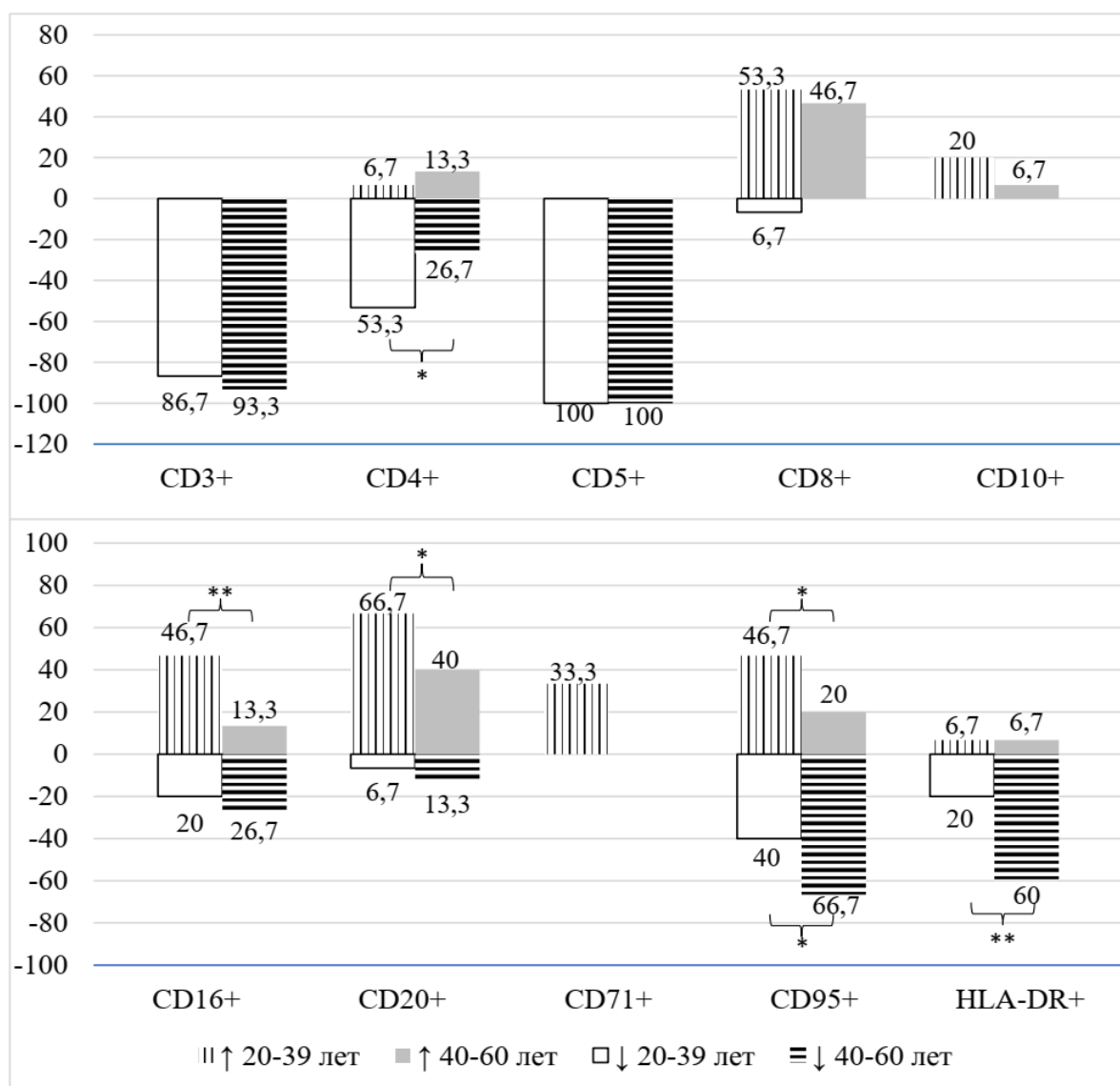


Рисунок 31 – Частота регистрации отклонения содержаний лимфоидных субпопуляций от физиологических оптимальных пределов у женщин 20–39 и 40–60 лет, жителей семиаридного климатического региона, % (↑ выше нормы, ↓ ниже нормы, отрицательное направление оси указывает на состояние дефицита, а положительное на повышенное содержание; \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ )

Высокое содержание цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>) зафиксировано у 53,33 % и 46,67 % обследуемых 1-ой и 2-ой возрастной группы соответственно, а дефицит их содержания выявлено у 6,67 % женщин 1-ой возрастной группы.

Гиперактивация цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>) у 1-ой возрастной группы сочетается в 100 % случаев с повышенным количеством В-лимфоцитов (CD20<sup>+</sup>), и в 75,00 % случаев с высокой концентрацией лимфоцитов с маркером к апоптозу (CD95<sup>+</sup>), а также в 62,50 % случаев с гиперактивацией естественных киллеров (CD16<sup>+</sup>). В то время как у 2-ой возрастной группы сопровождается с повышенным количеством В-лимфоцитов (CD20<sup>+</sup>) в 71,42 % зарегистрированных случаев, а также с высокой концентрацией лимфоцитов с маркером к апоптозу (CD95<sup>+</sup>) в 57,14 % установленных случаев.

Высокий уровень экспрессии маркера лимфопролиферации (CD10<sup>+</sup>) выявлено у 20,00 % и 6,67 % женщин 1-ой и 2-ой возрастной группы соответственно с отсутствием статистически значимого различия между обследуемыми группами, а повышенный уровень экспрессии рецептора к трансферрину (CD71<sup>+</sup>) зафиксирован среди обследуемых 1-ой возрастной группы в 33,33 % случаев.

Состояние увеличения количества естественных киллеров (CD16<sup>+</sup>) в периферической крови у женщин 1-ой возрастной группы встречается достоверно чаще, чем у женщин 2-ой возрастной группы практически в 3,5 раза ( $P < 0,01$ ), причем процент высокого содержания (CD16<sup>+</sup>) составляет 46,67 % и 13,33 % женщин 1-ой и 2-ой возрастной группы соответственно.

Снижение концентрации естественных киллеров (CD16<sup>+</sup>) зарегистрировано у 20,00 % и 26,67 % обследуемых 1-ой и 2-ой возрастной группы соответственно. Достоверное различие при дефиците (CD16<sup>+</sup>) между группами не обнаружено.

Установлено сочетание дефицита естественных киллеров (CD16<sup>+</sup>) во всех зарегистрированных случаях с дефицитом маркеров апоптоза (CD95<sup>+</sup>) у обеих возрастных групп, а также с дефицитом активированных лимфоцитов (HLA-DR<sup>+</sup>)



в 66,67 % и 100,00 % зарегистрированных случаев среди обследуемых 1-ой и 2-ой возрастной группы соответственно.

У женщин 1-ой возрастной группы гиперактивация естественных киллеров (CD16<sup>+</sup>) сопровождается высоким содержанием В-лимфоцитов (CD20<sup>+</sup>) во всех установленных случаях, повышенной экспрессией маркера апоптоза (CD95<sup>+</sup>) в 85,71 % случаев, а также высоким уровнем цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>) в 71,42 % случаев.

Высокая концентрация В-лимфоцитов (CD20<sup>+</sup>) выявлена у 66,67 % женщин 1-ой возрастной группы, что достоверно превышает в 1,60 раза зарегистрированные случаи у женщин 2-ой возрастной группы (40,00 %) ( $p < 0,05$ ). В то время как снижение их концентрации установлено у 6,67 % и 13,33 % обследуемых 1-ой и 2-ой возрастной группы соответственно с отсутствием статистически значимого различия между группами.

Зарегистрированные случаи высокого содержания В-лимфоцитов (CD20<sup>+</sup>) сочетаются с гиперактивацией цитотоксических Т-лимфоцитов в 80,00 % и 83,33 % случаев у 1-ой и 2-ой возрастной группы соответственно, а также с гиперактивацией естественных киллеров (CD16<sup>+</sup>) и лимфоцитов с маркером к апоптоза (CD95<sup>+</sup>) в 70,00 % случаев у 1-ой возрастной группы.

Увеличение уровня экспрессии маркера апоптоза (CD95<sup>+</sup>) зафиксировано у 46,67 % обследуемых 1-ой возрастной группы, что достоверно выше в 2,2 раза, чем у женщин 2-ой возрастной группы (20,00 %) ( $p < 0,05$ ), в то время как снижение уровня экспрессии (CD95<sup>+</sup>) у 1-ой возрастной группы (40,00 %) встречается достоверно реже в 1,6 раза, чем у женщин 2-ой возрастной группы (66,67 %) ( $P < 0,05$ ).

Наряду с этим, частота регистрации дефицита количества активированных лимфоцитов (HLA-DR<sup>+</sup>) наблюдается у женщин 1-ой возрастной группы (20,00 %) достоверно реже в 3 раза, чем у женщин 2-ой возрастной группы (60,00 %) ( $P < 0,01$ ), в то время как гиперактивация активированных лимфоцитов (HLA-DR<sup>+</sup>) выявлена у 6,67 % обследуемых не зависимо от возрастной группы.

Несмотря на наличие отдельных случаев достоверного различия между обследуемыми группами по частоте регистрации дисбаланса, в частности, маркеров Т-хелперов ( $CD4^+$ ), естественных киллеров ( $CD16^+$ ), В-лимфоцитов ( $CD20^+$ ), апоптоза ( $CD95^+$ ) и активированных лимфоцитов ( $HLA-DR^+$ ), достоверная взаимосвязь между возрастом обследуемых и изученными показателями не обнаружена.

Вследствие отсутствия достоверной взаимосвязи между возрастом и изученными показателями, а также достоверного различия между медианами концентраций всех показателей, кроме маркера апоптоза, обе группы были объединены для изучения корреляционной взаимосвязи и факторного анализа.

При изучении корреляционной взаимосвязи лимфоидных субпопуляций выявлена прямая высокая сила связи (рис. 32) маркера активированных лимфоцитов ( $HLA-DR^+$ ) с рецептором трансферрина ( $CD71^+$ ) с одной стороны, а с другой с маркером апоптоза ( $CD95^+$ ), который в свою очередь связывает маркер естественных киллеров ( $CD16^+$ ), который также связывает с другой стороной маркер В-лимфоцитов ( $CD20^+$ ).

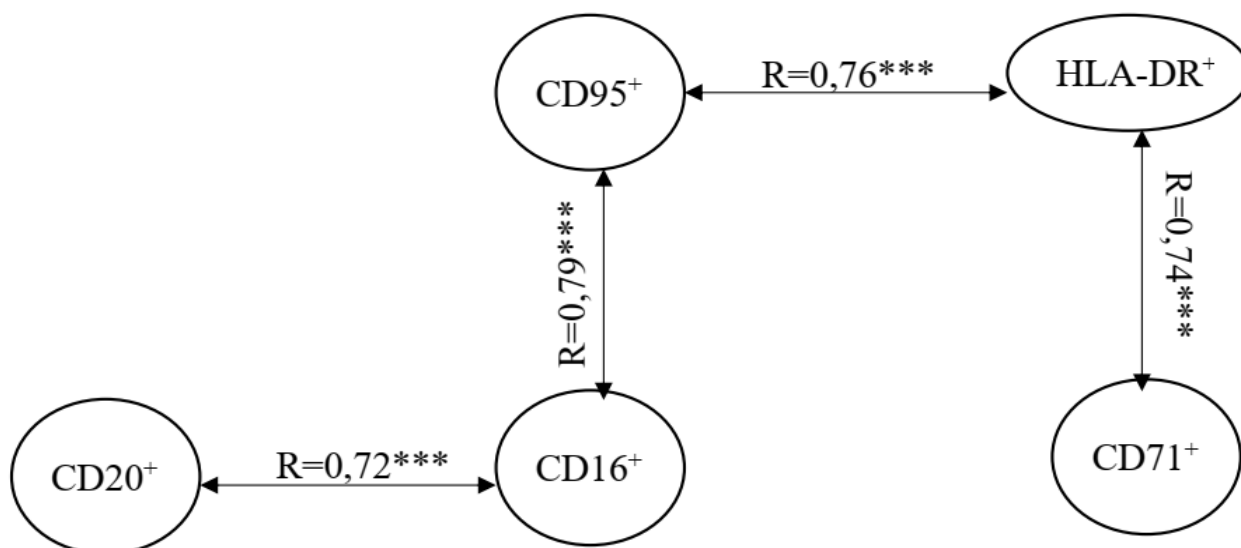


Рисунок 32 – Высокие прямые корреляционные взаимосвязи между уровнями содержания иммунокомпетентных клеток у женщин семиаридного

климатического региона в возрасте 20–60 лет

\*\*\*  $p < 0,001$

По результатам корреляционного анализа установлено, что все показатели лимфоидных субпопуляций составляют сеть с заметной прямой силой взаимосвязи. В центре сети находится маркер цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>), имеющий связь с маркерами Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>), общих Т- и В-1 лимфоцитов (CD5<sup>+</sup>), естественных киллеров (CD16<sup>+</sup>), В-лимфоцитов (CD20<sup>+</sup>), апоптоза (CD95<sup>+</sup>) и активированных (HLA-DR<sup>+</sup>) лимфоцитов (табл. 16).

Таблица 16 – Заметные корреляционные взаимосвязи между уровнями содержания иммунокомпетентных клеток у женщин семиаридного климатического региона в возрасте 20-60 лет. \*\* p < 0,01, \*\*\* p < 0,001

Показатель	CD4 <sup>+</sup>	CD5 <sup>+</sup>	CD8 <sup>+</sup>	CD10 <sup>+</sup>	CD16 <sup>+</sup>	CD20 <sup>+</sup>	CD71 <sup>+</sup>	CD95 <sup>+</sup>	HLA-DR <sup>+</sup>
CD3 <sup>+</sup>	0,57**					0,59**	0,58**	0,64***	0,64***
CD4 <sup>+</sup>		0,65***	0,65***						
CD5 <sup>+</sup>			0,51**	0,69***					
CD8 <sup>+</sup>					0,50**	0,67***		0,53**	0,55**
CD10 <sup>+</sup>									
CD16 <sup>+</sup>							0,52**		0,67***
CD20 <sup>+</sup>							0,52**	0,69***	0,62***
CD71 <sup>+</sup>								0,66***	

В качестве второстепенного центра выступают маркеры зрелых Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>) и В-лимфоцитов (CD20<sup>+</sup>), имеющие связь друг с другом, а также с маркерами трансферрина (CD71<sup>+</sup>), апоптоза (CD95<sup>+</sup>) и активированных лимфоцитов (HLA-DR<sup>+</sup>), кроме этого (CD3<sup>+</sup>) имеет взаимоотношение с Т-хелперами (CD4<sup>+</sup>), а (CD20<sup>+</sup>) с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CD8<sup>+</sup>).

При проведении факторного анализа выделены 3 фактора (табл. 17), суммарный вклад которых в дисперсию переменных составляет 73,47 %, причем первый фактор занимает максимальный вклад в общую дисперсию (42,98 %), вклад второго фактора составляет 21,62 %, в то время как третий фактор занимает 8,87 % общей дисперсии.

Таблица 17 – Собственные значения факторов и показатели дисперсии у женщин 20–60 лет, проживающих в семиаридном климатическом регионе

Фактор	Собственное значение	% дисперсии	Суммарный %
1	5,59	42,98	42,98
2	2,81	21,62	64,60
3	1,15	8,87	73,47

При определении показателей, входящих в состав каждого фактора (табл. 18), выявлено, что наибольшие нагрузки в составе первого фактора у женщин в семиаридном климатическом регионе, приходятся на показатели апоптоза (CD95<sup>+</sup>), врожденной клеточной иммунной реакции (CD16<sup>+</sup>), пролиферации за счет рецептора трансферрина (CD71<sup>+</sup>) и гуморальной иммунной реакции (CD20<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>).

Таблица 18 – Структура факторных переменных у женщин 20–60 лет, проживающих в семиаридном климатическом регионе

Показатель	Структура факторных переменных			Коэффициенты оценки переменных		
	Фактор			Фактор		
	1	2	3	1	2	3
CD95 <sup>+</sup>	<b>0,91</b>	0,02	-0,02	0,253	-0,070	-0,030
CD16 <sup>+</sup>	<b>0,89</b>	0,13	0,09	0,235	-0,054	0,024
CD71 <sup>+</sup>	<b>0,84</b>	-0,01	0,14	0,234	-0,113	0,093
CD20 <sup>+</sup>	<b>0,74</b>	0,16	0,11	0,192	-0,033	0,030
HLA-DR <sup>+</sup>	<b>0,66</b>	0,31	0,00	0,156	0,057	-0,086
CD5 <sup>+</sup>	0,08	<b>0,89</b>	0,25	-0,063	0,271	-0,035
CD4 <sup>+</sup>	0,15	<b>0,85</b>	0,22	-0,039	0,257	-0,049
CD10 <sup>+</sup>	0,02	<b>0,84</b>	0,25	-0,075	0,256	-0,019
CD8 <sup>+</sup>	0,44	<b>0,72</b>	0,10	0,056	0,210	-0,110
CD3 <sup>+</sup>	0,55	<b>0,65</b>	-0,16	0,096	0,237	-0,287
Моноциты	-0,01	0,48	<b>0,78</b>	-0,057	-0,009	0,461
Нейтрофилы	0,41	-0,01	<b>0,73</b>	0,107	-0,221	0,541
Эозинофилы	-0,11	0,46	<b>0,62</b>	-0,081	0,035	0,345

В то же время в состав 2-го фактора входят маркеры, отражающие уровень дифференцировки и созревания (CD5<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>), клеточной иммунной реакции

(CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>) и пролиферации за счет CD10<sup>+</sup>. В состав 3-го фактора входят маркеры, представляющие процесс фагоцитоза за счет моноцитов, нейтрофилов и эозинофилов.

При расчете вклада каждого показателя и этапа физиологической иммунной реакции в формирование адаптивного иммунного гомеостаза у женщин семиаридного региона с помощью коэффициентов значений компонентов установленных факторов оказалось, что 73,47 % полученных результатов указывают на доминирование процесса фагоцитоза над клеточной и гуморальной реакциями, в то же время остальные процессы (дифференцировка, пролиферация, апоптоз, врожденная реакция) имеют почти одинаковый минимальный вклад (рис. 33).

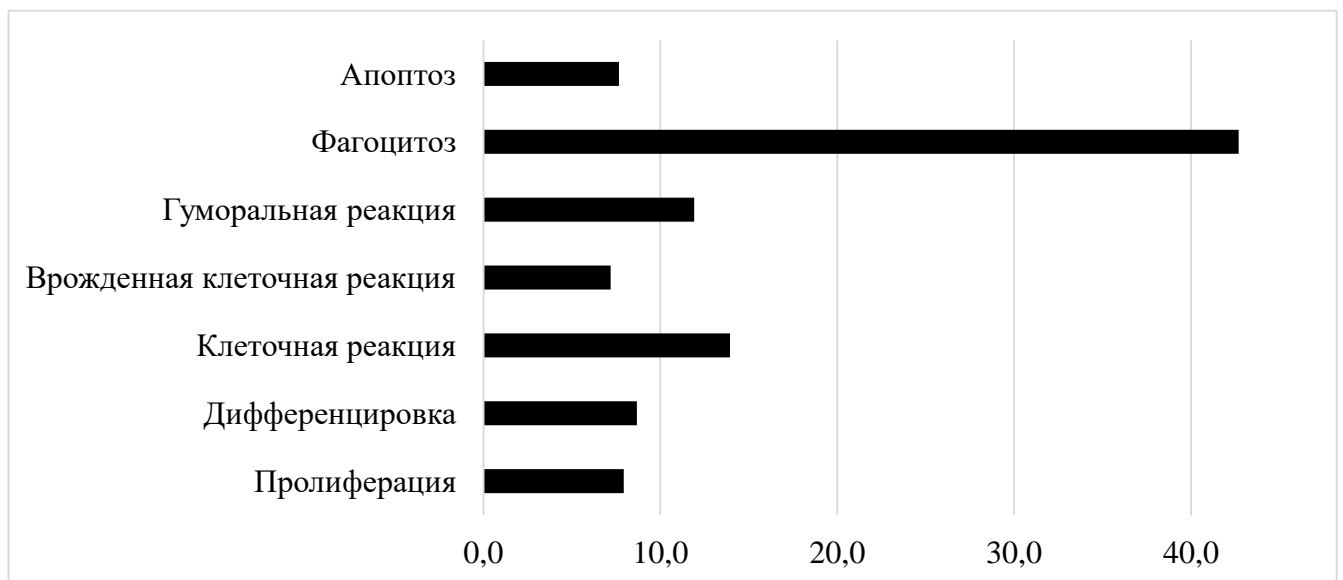


Рисунок 33 – Процентный вклад этапов физиологической иммунной реакции в формирование адаптивного иммунного гомеостаза у женщин семиаридного климатического региона в возрасте 20–60 лет, %

#### 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Содержание лейкоцитов у всех обследованных групп находится в пределах физиологических норм, но концентрация лейкоцитов у обследуемых семиаридного климатического региона (г. Алеппо) достоверно выше, чем их концентрация у лиц субарктического, влажно- континентального, влажно-континентального горного климатического региона (г. Архангельск, г. Вологда и г. Цхинвал) в диапазоне от 1,2 до 1,5 раза.

Количество нейтрофилов у людей в семиаридных условиях достоверно превышает содержание нейтрофилов у обследуемых лиц в субарктических, влажно- континентальных, а также влажно- континентальных горных условиях в диапазоне от 1,4 до 1,8 раза.

Таким образом, можно предполагать, что в семиаридном регионе концентрация лейкоцитов увеличивается за счет нейтрофилов, по сравнению с остальными обследованными регионами. Есть сведения, что в семиаридном регионе регистрируется повышенный уровень загрязнения воздуха в г. Алеппо с  $ТЧ_{2.5}$  и  $ТЧ_{10}$ , по данным Steenhof M и др. (Steenhof M. с соавт., 2014), которая утверждает, что кратковременное (2-18 часов) воздействие на здоровых людей воздуха, загрязненного твердыми частицами (ТЧ), приводит к возрастанию количества лейкоцитов за счет нейтрофилов.

У обследуемых субарктического и влажно-континентального региона установлены частые случаи дефицита содержания лимфоцитов по сравнению с горными и семиаридными регионами, особенно у обследуемых 1-ой возрастной группы (20-39 лет), причем количество этих случаев снижается практически до половины у обследуемых 2-ой возрастной группы (40-60 лет), в то время как у женщин горных и семиаридных регионов процент случаев с дефицитом лимфоцитов у обследуемых во 2-ой возрастной группе незначительно выше, чем у 1-ой возрастной группы.

Увеличение частоты регистрации лимфопении в субарктических и влажно-континентальных условиях можно объяснить тем, что бессимптомная

лимфопения часто встречается в пределах 17-32 % случаев среди проживающих в регионах с экстремальными или неблагоприятными условиями окружающей среды, а также такая ситуация усугубляется при снижении дневного освещения в результате их миграции с периферической кровью к лимфоидным органам и узлам (Patrakeeva V.P. с соавт., 2020). Известно, что зарегистрирован дефицит количества лимфоцитов в периферической крови вследствие недосыпания и нахождения организма в физическом или адаптационном напряжении (Nishizaki Y. с соавт., 2017). В дополнении к этому снижение температуры окружающей среды может подавить процесс пролиферации лимфоцитов (LaVoy E.C. с соавт., 2011).

Хотя у всех обследованных групп содержание моноцитов и эозинофилов находится в норме, но состояние моноцитоза у мужчин в субарктических условиях встречалось чаще в 5-8 раз, чем у мужчин семиаридного региона, что, возможно, объясняется, во-первых, низкой температурой субарктических регионов, которая играет роль в увеличении количества моноцитов, а во-вторых, этническим фактором, играющим важную роль в повышении концентрации моноцитов у мужчин (Patel A.A. с соавт., 2019). В то время как содержание эозинофилов у мужчин субарктического региона достоверно в 1,6-3 раза превышает их содержание у женщин не зависимо от региона проживания, эозинофильное содержание у мужчин семиаридного региона незначительно превышает их содержание у женщин семиаридного и горного региона.

Наряду с этим состояние эозинофилии установлено чаще при субарктических и горных климатических условиях. Это согласуется с проведенными исследованиями в США, в которых отмечено, что на содержание эозинофилов могут влиять несколько факторов, в том числе гендерный, этнический и условия окружающей среды. Содержание эозинофилов у мужчин больше, чем у женщин, снижение температуры приводит к повышению их концентрации, а также установлено, что состояние эозинофилии у кавказской

этнической принадлежности превышает это состояние у других этносов (Ally M.R. с соавт., 2015; Lipowska A.M. с соавт., 2018).

Процесс фагоцитоза, в котором принимают участие нейтрофилы, моноциты и эозинофилы (Gordon S., 2016), занимает наибольшую роль в формировании физиологического иммунного гомеостаза у женщин семиаридных (43 %), влажно-континентальных (37 %) и горных (36 %) регионов по сравнению с мужчинами семиаридного региона (17 %) и субарктического региона (3 %). Причем уровень фагоцитоза более выражен у женщин, а также более стабилен при воздействии различных стрессовых факторов, чем у мужчин по данным авторов (Bouman A. с соавт., 2005; Spitzer J.A., 1999), так как активность неспецифической иммунной реакции у женщин выше, чем у мужчин, особенно в отношении фагоцитарной активности (Ferrandez M.D. с соавт., 1999). В то же время известно, что температура окружающей среды имеет прямое отношение с активностью фагоцитов, т.е. в холодных условиях она снижается, а поднимается при увеличении температуры (Castellani J.W. с соавт., 2002; Polezhaeva T.V. с соавт., 2015).

Наряду с этим повышение уровня УФ индекса подавляет процессы адгезии и опсонизации, облегчающие и усиливающие процесс фагоцитоза (Leino L. с соавт., 199; Mikerov A.N. с соавт., 2008), но с другой стороны витамин Д, образующийся под воздействием солнечного излучения, приводит к повышению фагоцитарной способности иммунных клеток (Shin D.M. с соавт., 2010), что может ослабить прямое воздействие УФ излучения и объяснить повышение взаимоотношения фагоцитоза с остальными этапами формирования адаптивного иммунного гомеостаза.

Загрязнение атмосферного воздуха в регионах газообразными компонентами и твердыми частицами может перегружать фагоциты с уменьшением их фагоцитарной способности (Glencross D.A. с соавт., 2020). Это объясняет повышенную концентрацию нейтрофилов и их роль в процессе фагоцитоза в формировании адаптивного иммунного гомеостаза у обследованных семиаридного региона по сравнению с обследованными других климатических регионов.



Несмотря на существующее достоверное различие концентраций маркеров, отражающих уровень дифференцировки и созревания лимфоцитов ( $CD3^+$ ,  $CD5^+$ ) между обследуемыми в зависимости от региона проживания, состояние дефицита обоих маркеров зарегистрировано практически во всех обследованных группах в пределах от 86 % до 100 % случаев.

$CD3^+$  маркер зрелых Т-лимфоцитов выполняет важную роль в передаче сигнала активизации приобретенного иммунного ответа в ядро клетки (Huang Y. с соавт., 2004). Итак, можно полагать, что иммунная система в условиях указанных климатических регионов стремится к альтернативному пути передачи сигнала через рецептор ( $CD2$ ), причем в работах Le Deist F. с соавт. и Regueiro J.R. с соавт. (Le Deist F. с соавт., 1991; Regueiro J.R. с соавт., 1987) было доказано, что у здорового человека при отсутствии или недостатке экспрессии рецептора ( $CD3$ ) иммунная система использует ( $CD2$ ) в качестве рецептора для передачи сигнала через клеточную мембрану.

Также можно полагать, что дефицит количества лимфоцитов с рецептором ( $CD5^+$ ), выполняющим роль отрицательного регулятора интенсивности сигнала Т-клеточного рецептора и аутоотолерантности (Burgueño-Vucio E. с соавт., 2019; Persaud S.P. с соавт., 2014), у 93–100 % обследуемых имеет непосредственную или посредственную связь с низким содержанием ( $CD3^+$ ). Несмотря на отсутствие статистически значимой взаимосвязи между ними у обследованных лиц в семиаридном и субарктическом регионе, регуляторный эффект рецептора ( $CD5^+$ ) не является пропорциональным (Fulton R.B. с соавт., 2015; Tatari-Calderone Z. с соавт., 2012).

Таким образом, развитие дефицита Т-клеток ( $CD5^+$ ) ассоциировано с дефицитом ( $CD3^+$ ), что может привести к аутоотолерантности и развитию аутоиммунных заболеваний, снижению дальнейшей концентрации ( $CD3^+$ ) и усугублению аутоотолерантности, вызванной выраженным дефицитом ( $CD5^+$ ).

Маркеры общих Т- и В-1 лимфоцитов ( $CD5^+$ ) и зрелых лимфоцитов ( $CD3^+$ ) представляют собой не только индикатор процесса дифференцировки и

созревания Т-лимфоцитов, но и индикатор силы восприятия сигнала Т-клетками (Sheard M. с соавт., 1996; Tatari-Calderone Z. с соавт., 2012). Процесс дифференцировки и созревания Т-лимфоцитов или показатель силы восприятия сигнала Т-клетками имеет большое значение в образовании физиологического иммунного гомеостаза в зависимости от региона проживания и пола. Так наибольший вклад выявлен у женщин в горных (20,7 %), влажно-континентальных (13,3 %) и семиаридных (8,7 %) регионах, в то время как минимальный вклад установлен у мужчин в семиаридных (0,3 %) и субарктических (6,7 %) регионах.

Таким образом, можно полагать, что на процесс дифференцировки и созревания Т-лимфоцитов влияют несколько факторов: широта, высота над уровнем моря и пол. Причем этот вклад увеличивается с географической широтой местности, которая связана со снижением температуры окружающей среды, индекса УФ и нарушением фотопериодизма; а также с высотой над уровнем моря, которая связана со снижением концентрации кислорода и атмосферного давления.

В работе Nagasawa M. и др. (Nagasawa M. с соавт., 2017), доказано, что снижение экспрессии (CD5<sup>+</sup>) считается признаком созревания лимфоидных клеток, выполняющих функцию Т-лимфоцитов, особенно Т-хелперов, с помощью секреции цитокинов и интерлейкинов, причем они не имеют Т-клеточные рецепторы (Koues O.I. с соавт., 2016; Robinette M.L. с соавт., 2016). Вследствие чего можно предполагать, что в обследованных регионах иммунная система стремится к использованию врождённых способов для компенсации дефицита (CD3<sup>+</sup>).

В результате прямого высокого и заметного взаимоотношения между зрелыми Т-лимфоцитами (CD3<sup>+</sup>) и Т-хелперами (CD4<sup>+</sup>) у всех групп был зафиксирован дефицит количества Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>) в диапазоне 40-56 % у обследуемых в возрасте 20-39 лет. Количество случаев регистрации низкого содержания (CD4<sup>+</sup>) снизилось до предела 7-30 % случаев в возрастной группе 40-60 лет, за исключением женщин горного региона и мужчин субарктического региона, у которых процент дефицита не изменился.

Несмотря на очевидный эффект возраста на содержание Т-хелперов, фактически в нашем исследовании не зафиксирована достоверная взаимосвязь между возрастом и содержанием ( $CD4^+$ ), что соответствует исследованию Urral S.S. с соавторами (2003) в разных регионах Индии, в котором выявлено, что возраст человека не имеет влияния на количество ( $CD4^+$ ) у взрослых (Urral S.S. с соавт., 2003). В наших исследованиях определено, что содержание Т-хелперов ( $CD4^+$ ) взаимосвязано с регионом проживания и полом обследуемых.

Следует указать, что содержание Т-хелперов ( $CD4^+$ ) у мужчин в семиаридном регионе достоверно превышает их содержание у мужчин субарктического региона и у женщин не зависимо от места проживания; а также незначительно сниженного их уровня у мужчин субарктического региона по сравнению с женщинами не зависимо от места проживания, что противоречит выводу S.S. Urral с соавторами (2003), утверждающему, что концентрация Т-хелперов у мужчин меньше, чем у женщин, проживающих в одном и том же регионе (Urral S.S. с соавт., 2003).

Т-хелперы ( $CD4^+$ ) и цитотоксические Т-лимфоциты ( $CD8^+$ ) имеют между собой прямую высокую силу взаимосвязи у всех обследуемых групп, кроме женщин семиаридного региона, у которых сила взаимосвязи прямая заметная. Вопреки состоянию дефицита рецептора ( $CD4^+$ ) установлено состояние избытка концентрации цитотоксических клеток ( $CD8^+$ ) у 40-58 % женщин не зависимо от места проживания и возрастной группы, в то время как у мужчин семиаридного региона повышенная концентрация ( $CD8^+$ ) (73-87 % случаев) выше, чем у женщин семиаридного региона, а также у мужчин субарктического региона (27-45 % случаев).

Состояние гиперактивации цитотоксических Т-лимфоцитов ( $CD8^+$ ) можно объяснить тем, что при дефиците рецептора ( $CD4^+$ ) процесс дифференцировки Т-лимфоцитов стремится к образованию цитотоксических Т-лимфоцитов ( $CD8^+$ ) за счет Т-хелперов ( $CD4^+$ ) (Alotaibi F. с соавт., 2020; Frank G.D. с соавт., 1998). Иммунорегуляторный индекс  $CD4^+/CD8^+$  у практически здорового человека

( $k = 2:1$ ) служит для мониторинга физиологического иммунного гомеостаза (Luz Correa В. с соавт., 2014; Muller G. с соавт., 2015). Изменение иммунорегуляторного индекса обычно ассоциируется со снижением уровня экспрессии маркера активированных лимфоцитов (HLA-DR<sup>+</sup>) (Aluri J. с соавт., 2018; Clarridge K. с соавт., 2016).

В нашем исследовании соотношение CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> составило  $k = 1,09$  у мужчин субарктического и семиаридного регионов за счет снижения концентрации CD4<sup>+</sup> в субарктическом регионе и повышении CD8<sup>+</sup> в семиаридном регионе;  $k = 1,05$  у женщин влажно-континентального региона за счет повышения концентрации CD8<sup>+</sup> и  $k = 0,97$  у женщин горного и семиаридного регионов за счет одновременно повышения содержания CD8<sup>+</sup> и снижения CD4<sup>+</sup>.

Таким образом, можно полагать, что организм человека компенсирует дефицит Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>) повышением концентрации цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>), что отражается на коэффициенте иммунорегуляторного индекса CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>.

Несмотря на отсутствие достоверного различия между содержанием лимфоцитов, экспрессирующих (HLA-DR<sup>+</sup>), наиболее низкие концентрации активированных лимфоцитов выявлены у представителей горного и семиаридного регионов ( $0,36 (0,28:0,48)$  и  $0,42 (0,29:0,54) \times 10^9$  кл/л соответственно). В то время как концентрация (HLA-DR<sup>+</sup>) у обследованных из субарктического и влажно-континентального регионов составила  $0,48 (0,31:0,68)$  и  $0,54 (0,31:0,65) \times 10^9$  кл/л, соответственно.

Низкий уровень активированных лимфоцитов с рецептором к главному комплексу гистосовместимости класса II (HLA-DR<sup>+</sup>) встречается чаще у женщин горного (41,2 %) и семиаридного региона (40 %). Высокое содержание активированных клеток с рецептором (HLA-DR<sup>+</sup>) встречается чаще у мужчин субарктического региона (20,1 %). Достоверная взаимосвязь между возрастом, полом, регионом и концентрацией (HLA-DR<sup>+</sup>) не обнаружена.

Рецептор к главному комплексу гистосовместимости класса II (HLA-DR<sup>+</sup>) представляет антигены рецептору Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>) и является необходимым для нормального развития физиологического адаптивного иммунного гомеостаза (Clarridge K. с соавт., 2016), дефицит которого может вызывать снижение эффективности гуморального звена за счет снижения образования белковых продуктов лимфоцитов (иммуноглобулина М (IgM)). По мнению ряда авторов гипер-экспрессия (HLA-DR<sup>+</sup>) может быть связана с нарушением аутоотолерантности (Upham J.W. с соавт., 2004).

Вклад приобретенной клеточной реакции, представленной уровнями Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>) и активированных лимфоцитов (HLA-DR<sup>+</sup>), в формировании физиологического иммунного гомеостаза устойчивый в пределах (20–21,5 %) при субарктическом, влажно-континентальном и горном регионе со снижением в семиаридных условиях как у мужчин (15,7 %) так и женщин (13,9 %). Итак, можно предполагать, что это снижение связано в основном с повышением уровня загрязнения окружающей среды в семиаридном регионе, в частности с загрязнением воздуха.

Концентрация клеток с маркером (CD10<sup>+</sup>), который экспрессируется предшественниками лимфоцитов, в частности В-лимфоцитов и в меньшей степени Т-лимфоцитов, отражает уровень лимфопролиферации (Six E.M. с соавт., 2007; Staal F.J. с соавт., 2016), находится в пределах физиологических норм во всех обследованных группах. Однако, их концентрация у мужчин семиаридного региона значительно превышает этот показатель у женщин, не зависимо от места их проживания, а также незначительно превышает их концентрацию у мужчин субарктического региона. Количество зарегистрированных случаев с гиперэкспрессией (CD10<sup>+</sup>) у мужчин статистически значимо в (2,5-3 раза) выше, чем у женщин не зависимо от региона проживания. Таким образом, можно полагать, что содержание (CD10<sup>+</sup>) не имеет прямой связи с регионами проживания.

Взаимоотношение уровней экспрессии (CD5<sup>+</sup>) с клетками, отражающими уровень лимфопролиферации (CD10<sup>+</sup>), которое подтверждает регуляторную роль (CD5<sup>+</sup>) в формировании адаптивного иммунного гомеостаза путём регуляции процесса лимфопоэза, но этот результат противоречит предположению Kohn L.A. с соавт. о том, что предшественники Т-лимфоцитов не экспрессируют мембранный рецептор (CD10<sup>+</sup>) (Kohn L.A. с соавт., 2012).

Количество лимфоцитов с рецептором к трансферрину (CD71<sup>+</sup>), отражающее уровень пролиферации и активации Т- и В-лимфоцитов (Berg V. с соавт., 2020; Ellebedy A. с соавт., 2016), достоверно повышено у женщин влажно-континентального региона по сравнению с женщинами остальных регионов, в то время, как не установлено достоверное различие между этими параметрами у мужчин субарктического и семиаридного регионов. Кроме того, указанные различия в семиаридном регионе в зависимости от пола, не выявлены.

Вклад обоих маркеров (CD10<sup>+</sup>) и (CD71<sup>+</sup>), отражающих уровень пролиферации Т- и В-лимфоцитов, в формирование физиологического иммунного гомеостаза у мужчин субарктического (19,4 %) и семиаридного региона (16,2 %) выше, чем у женщин горного (13,5 %), влажно-континентального (10,9 %) и семиаридного региона (7,9 %). Таким образом, можно полагать, что на процесс пролиферации лимфоцитов и процесс дифференцировки Т-лимфоцитов влияют те же факторы, как широта, высота над уровнем моря и пол.

Наряду с этим отмечено наличие прямой сильной взаимосвязи между содержанием лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы к трансферрину (CD71<sup>+</sup>), с лимфоцитами, отражающими уровень апоптоза (CD95<sup>+</sup>), и активированными лимфоцитами (HLA-DR<sup>+</sup>) у всех обследованных групп, кроме женщин горного региона, у которых выявлены умеренные взаимосвязи, указывающие на важную роль экспрессии рецепторов к трансферрину (CD71<sup>+</sup>) в процессе лимфопролиферации и активации иммунной реакции.

Максимальный процент избытка содержания естественных киллеров (CD16<sup>+</sup>) установлен у мужчин семиаридного региона (60 %) независимо от

возрастной группы, что согласуется с работой Valiathan, R. et al. с одной стороны и противоречит с другой, причем работа предполагала, что содержание (CD16<sup>+</sup>) у мужчин выше, чем у женщин, но это содержание повышается с возрастом (Valiathan R. с соавт., 2016). Повышение содержания естественных киллеров у мужчин по сравнению с женщинами, особенно в семиаридном регионе, в дополнение к гендерному эффекту, можно объяснить непосредственным воздействием загрязняющих веществ в воздухе. В отличие от мужчин, женщины подвергаются их воздействию в меньшей степени вследствие офисных или домашних условий труда, причем некоторые химические техногенные вещества способны модулировать иммунную реакцию, в том числе повышение содержания естественных киллеров, при прямом воздействии (de Homdedeu M. с соавт., 2020). Климатические факторы имеют незначительное влияние на активность естественных киллеров, особенно повышенная температура окружающей среды, в то же время как снижение температуры и повышение высоты над уровнем моря могут увеличить их активность (Peake J. с соавт., 2008; Wang J.S. с соавт., 2009).

В то время как у мужчин субарктического региона и женщин влажно-континентального региона процент избытка естественных киллеров установлен в пределах 40–56 % с незначительном увеличением во 2-ой возрастной группе, также как у женщин горного региона, но с меньшим количеством зарегистрированных случаев повышенной концентрации естественных киллеров (27–33 %). Отличие наблюдали у женщин семиаридного региона, у которых процент повышенного содержания (CD16<sup>+</sup>) значительно меньше по сравнению со 2-ой возрастной группой: с 47 % до 13 %. Полученные результаты совпадают с предположением Wang J. et al. о том, что с возрастом уменьшается количество естественных киллеров (CD16<sup>+</sup>) (Wang J. с соавт., 2017).

Повышенное содержание естественных киллеров (CD16<sup>+</sup>) с прямой, высокой и заметной силой их взаимосвязи с маркерами (CD71<sup>+</sup>), (CD95<sup>+</sup>) и (HLA-DR<sup>+</sup>) во всех обследованных группах может указать на непрямую

компенсаторную реакцию на фоне дефицита маркеров дифференцировки и созревания Т-лимфоцитов и снижения уровня экспрессии (CD4<sup>+</sup>).

Наибольший вклад естественных киллеров (CD16<sup>+</sup>), отражающих врожденную клеточную реакцию, в формирование адаптивного иммунного гомеостаза выявлен у мужчин субарктического (11,4 %) и семиаридного региона (10,1 %). В то время как их вклад составляет 7,2 %, 5,4 % и 4,1 % у женщин семиаридного, влажно-континентального и горного региона соответственно. В итоге можно полагать, что гендерные факторы превышают влияние региональных и возрастных факторов, воздействующих на содержание (CD16<sup>+</sup>), а влияние региональных факторов превышает влияние возрастных факторов, что может объяснить демонстрацию гендерного влияния.

Высокое содержание В-лимфоцитов (CD20/22<sup>+</sup>) зарегистрировано в пределах 50-68 % у 1-ой возрастной группы, независимо от места проживания, у 2-ой возрастной группы установлено не значительное укрепление состояния избытка В-лимфоцитов у женщин влажно-континентального региона. У женщин горного региона и мужчин семиаридного региона выявлено не значительное снижение процента регистрации повышенной концентрации В-лимфоцитов. В субарктическом регионе зарегистрировано состояние значимого избытка В-лимфоцитов, в семиаридном регионе в группе женщин выявлено значимое уменьшение доли лиц с высоким содержанием В-лимфоцитов. При этом не было выявлено корреляционной взаимосвязи между возрастом и содержанием В-лимфоцитов, а также показано отсутствие значительного гендерного различия. Наши результаты совпадают с данными работы Qin L. с соавторами (2016) в Китае и Sahnoudi K. с соавторами (2020) в Марокко, которые полагали, что гендерные и возрастные факторы не влияют на содержание В-лимфоцитов (Qin L. с соавт., 2016; Sahnoudi K. с соавт., 2020).

Повышенная концентрация В-лимфоцитов может быть объяснена двумя причинами: во-первых, действием климато-экологических факторов, таких как снижение температуры окружающей среды, повышение высоты над уровнем моря



и снижение концентрации кислорода, а также загрязнением воздуха тяжелыми металлами и выхлопными газами, которые приводят к снижению активности перехода В-лимфоцитов в плазмоциты и увеличению концентрации неактивных В-лимфоцитов (Метрыка Е. с соавт., 2018; Yoshino У. с соавт., 2020); во-вторых, компенсаторной реакцией, вследствие дефицита зрелых и общих Т-лимфоцитов, а также снижением уровня Т-хелперов.

Вклад маркеров В-лимфоцитов (CD20/22<sup>+</sup>) и активированных лимфоцитов (HLA-DR<sup>+</sup>), отражающих гуморальную иммунную реакцию, в формирование адаптивного иммунного гомеостаза не имел явных региональных отличий, особенно у мужчин. Однако, имел гендерные отличия, так наибольший вклад выявлен у мужчин субарктического (27,8 %) и семиаридного региона (24,9 %), в то время как у женщин их вклад составил 11,9 % в семиаридных условиях, 7,8 % во влажно-континентальных условиях. В горных условиях вклад маркеров В-лимфоцитов (CD20/22<sup>+</sup>) и активированных лимфоцитов (HLA-DR<sup>+</sup>) в формирование адаптивного иммунного гомеостаза составил – 1,1 %.

Итак, можно полагать, что гендерные особенности мужчин преодолевают воздействие холода и загрязнения воздуха на гуморальную иммунную реакцию, а климатоэкологическое воздействие демонстрируется в основном в горных условиях проживания.

Случаи регистрации низкого уровня лимфоцитов с рецептором к апоптозу (CD95<sup>+</sup>) демонстрируют у женщин горного региона не зависимо от возрастной группы (70,6 %), и женщин 1-ой возрастной группы влажно-континентального региона (70 %), а также женщин 2-ой возрастной группы семиаридного региона (66,7 %).

В то же время состояние гиперэкспрессии клеток (CD95<sup>+</sup>) демонстрируется у женщин 1-ой возрастной группы семиаридного региона по сравнению со 2-ой возрастной группой (в отличие от женщин влажно-континентального региона).

Несмотря на существующие противоположные возрастные изменения в содержаниях (CD95<sup>+</sup>), особенно в семиаридном и влажно-континентальном регионах, взаимосвязь между возрастом и концентрацией (CD95<sup>+</sup>) не установлена.

У мужчин, проживающих в семиаридных и субарктических климатических условиях, количество установленных случаев с дефицитом (CD95<sup>+</sup>) составляет (33–50 %) обследуемых, а процент регистрационных случаев с избытком концентрации (CD95<sup>+</sup>) составляет (28–47 %) мужчин, что достоверно выше, чем у женщин горного региона с учетом возрастной группы.

Кроме того, установлена высокая и заметная взаимосвязь маркера (CD95<sup>+</sup>) с маркерами активированных лимфоцитов (HLA-DR<sup>+</sup>), естественных киллеров (CD16<sup>+</sup>), В-лимфоцитов и клетками, экспрессирующими рецептор к трансферрину (CD71<sup>+</sup>), во всех обследуемых регионах, кроме горного региона, где связь с маркером (CD71<sup>+</sup>) имеет умеренную силу.

В то время как высокая и заметная сила связи (CD95<sup>+</sup>) со зрелыми Т-лимфоцитами (CD3<sup>+</sup>) выявлена у всех обследуемых, кроме мужчин семиаридного региона, а также с Т-хелперами (CD4<sup>+</sup>) у всех обследуемых (у женщин семиаридного региона умеренная сила связи), кроме мужчин субарктического региона.

Выявлено сочетание дефицита Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>) с дефицитом (CD95<sup>+</sup>) во влажно-континентальном и горном регионах 100 %, в то время как процент сочетания составляет 68,4 % и 50 % в семиаридном и субарктическом регионах соответственно. А также сочетание гиперэкспрессии маркера цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>) с повышением концентрации (CD95<sup>+</sup>) в 53,8 % и 68,7 % случаев при семиаридных и влажно-континентальных климатических условиях соответственно, в отличие от субарктического и горного региона, где высокий уровень (CD8<sup>+</sup>) сочетается с дефицитом (CD95<sup>+</sup>) практически у 58 % зарегистрированных случаев.

Можно объяснить колебание содержания (CD95<sup>+</sup>) и их отклонение от физиологических оптимальных пределов тем, что апоптоз активно участвует в

процессах регуляции Т-клеточной реакции и обеспечении физиологического иммунного гомеостаза, а также в устранении неспецифических и аутореактивных В-клеток (Aït-Azzouzene D. с соавт., 2010; Zhang N. с соавт., 2005). Таким образом, можно полагать, что уровень экспрессии рецепторов к апоптозу, сила взаимосвязи и сопряженные с апоптозом изменения лимфоидных популяций четко ассоциированы с регионом проживания обследуемых лиц.

Вклад процесса апоптоза в формировании адаптивного иммунного гомеостаза составляет 15,7 % и 12,0 % у мужчин семиаридного и субарктического региона, что выше, чем у женщин практически в 2 раза, причем вклад апоптоза в формировании адаптивного иммунного гомеостаза у женщин составляет 7,7 %, 5,4 % и 5,1 % при семиаридных, горных и влажно-континентальных климатических условиях соответственно.

Гендерное влияние на роль процесса апоптоза в формировании физиологического иммунного гомеостаза можно объяснить тем, что повышение концентрации андрогенов стимулирует апоптоз лимфоцитов, а также тимуса (Olsen N.J. с соавт., 1998), можно также наблюдать незначительное повышение роли апоптоза в семиаридном регионе, по сравнению с остальными обследованными регионами, что может быть связано с высоким индексом УФ в семиаридном регионе, в результате чего увеличивается количество доз УФ-излучения, которым подвергаются жители этого региона. Так как действие высокой дозы УФ приводит к повышению уровня апоптоза по сравнению с низкой или средней дозой (Caricchio R. с соавт., 1998).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное научное исследование позволило сделать следующие выводы:

1. Адаптивный иммунный гомеостаз в субарктических климатических условиях (мужчины, г. Архангельск, РФ) формируется через механизмы клеточного звена, за счет активации процессов лимфопролиферации, ассоциированной с высокой активностью Т-клеток  $CD71^+$ , HLA-DR и  $CD16^+$ , и гуморального звена, путём активации В-лимфоцитов ( $CD22^+$ ), не зависимо от возраста.

2. Адаптивный иммунный гомеостаз во влажно-континентальных климатических условиях (женщины, г. Вологда, РФ) формируется путём выраженной активности клеточного звена за счет цитотоксических лимфоцитов ( $CD8^+$ ) и естественных киллеров ( $CD16^+$ ), ассоциированной с фоновой активацией лимфопролиферации ( $CD10^+$ ) и высокой активностью клеток ( $CD71^+$ , HLA-DR<sup>+</sup>) не зависимо от возраста.

3. Формирование адаптивного иммунного гомеостаза в условиях горного климата (женщины, г. Цхинвал, РЮО) реализуется за счет активации как В-лимфоцитов ( $CD20^+$ ), так и Т-лимфоцитов, представленных цитотоксическими клетками ( $CD8^+$ ), и сопровождается низкой активностью клеток HLA-DR<sup>+</sup> (41,2 %) не зависимо от возраста.

4. Формирование адаптивного иммунного гомеостаза в условиях семиаридного региона (г. Алеппо, Сирия) реализуется за счет повышенной цитотоксической активности Т-лимфоцитов ( $CD8^+$ ) и активации В-лимфоцитов ( $CD20^+$ ). Установлено, что доминирующий клеточный тип адаптивного иммунного ответа статистически значимо чаще встречается у мужчин без различий по возрасту, чем у женщин в 1,6 раз. У молодых женщин доминирующий клеточный тип адаптивного иммунного ответа статистически значимо чаще регистрируется по сравнению со старшей возрастной группой на фоне выраженного дефицита всех Т-клеток ( $CD5^+$ ) и их фенотипов ( $CD3^+$ ,  $CD71^+$ , HLA-DR<sup>+</sup>).

5. Формирование адаптивного иммунного гомеостаза в семиаридном регионе характеризуется практически равнозначной активностью процессов как лимфопролиферации ( $CD10^+$ ,  $CD71^+$ ), так и апоптоза  $CD95^+$ , что ассоциируется с сохранением резервных возможностей иммунного гомеостаза.

6. У жителей субарктического, влажно-континентального и горного регионов формирование адаптивного иммунного гомеостаза характеризуется выраженным преобладанием лимфопролиферации ( $CD10^+$ ,  $CD71^+$ ) в 1,6 - 2,5 раза (в зависимости от региона) над апоптозом  $CD95^+$ , что ассоциируется с сокращением резервных возможностей.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Пропорциональное соотношение уровней клеточно-опосредованной цитотоксичности  $CD8^+$ , лимфопролиферации  $CD10^+$  и апоптоза  $CD95^+$  в периферической крови может служить критерием вариантов адаптационных реакций населения при нарастании экстремальности климато-географических факторов в зависимости от региона и может использоваться специалистами медико-биологического профиля для оценки и долгосрочного прогноза течения адаптационных изменений функционального состояния иммунной системы.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Агаджанян, Н. А. Адаптационная и этническая физиология: продолжительность жизни и здоровья человека / Н.А. Агаджанян. – М.: РУДН, 2009. – 34 с.
2. Агаджанян, Н. А. Перспективы использования высокогорного климата для повышения резистентности организма к экстремальным воздействиям / Н. А. Агаджанян. // Специальная и клиническая физиология гипоксических состояний. – Киев: Наукова думка, 1979. – Ч. I. – С. 189-194.
3. Агаджанян, Н. А. Этнический аспект адаптационной физиологии и заболеваемости населения / Н. А. Агаджанян, И. И. Макарова // Экология человека. – 2014. – № 3. – С. 3-13.
4. Агеев, Ф. Т. Влияние волн жары на здоровье населения. Ч. 1 / Ф. Т. Агеев, О. Н. Свирида, М. Д. Смирнова // Кардиологический вестник. – 2013. – Т. 8, № 1(20). – С. 61-67.
5. Атмосфера и здоровье / Г. С. Голицын, И. Г. Гранберг, Н. П. Ефименко, Н. П. Поволоцкая // Земля и Вселенная. – 2009. – № 3. – С. 27-36.
6. Дзагоев, А.Д. География Южной Осетии / А.Д. Дзагоев // Владикавказ: Олимп, 2003 – 224 с.
7. Башкатова, Ю. В. Общая характеристика функциональных систем организма человека в условиях Ханты-Мансийского автономного округа – Югры / Ю. В. Башкатова, В. А. Карпин // Экология человека. – 2014. – № 5. – С. 9-16.
8. Берова, М. О. Иммунологические аспекты реакции организма на гипоксию в разные возрастные периоды / М. О. Берова // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2007. – № 1(1). – С. 83-91.
9. Бондаренко, Л. В. Антропогенное загрязнение окружающей среды и здоровье человека / Л. В. Бондаренко, Б. И. Олейников, О. В. Маслова // Актуальные направления научных исследований: от теории к практике. – 2015. – № 4(6). – С. 239-241.

10. Быков, А. Т. Возможные последствия изменений погодноклиматических условий для сердечно-сосудистой системы человека / А. Т. Быков, А. А. Дюжиков, Т. Н. Маляренко // Медицинский журнал. – 2016. – № 1(55). – С. 18-28.

11. Влияние бензола на иммунную систему и некоторые механизмы его действия / И. В. Михайлова, А. И. Смолягин, С. И. Красиков, А. В. Караулов // Иммунология. – 2014. – Т. 35. – № 1. – С. 51-55.

12. Влияние горных условий на иммунологическую резистентность организма лиц молодого возраста / П. О. Вязицкий, В. К. Товкань, Г. В. Литвиненко и др. // Военно-медицинский журнал. – 1984. – № 9. – С. 31-33.

13. Влияние демографических и природно-климатических факторов на неспецифический иммунитет жителей Республики Карелия и Мурманской области / А. А. Троценко, Н. Г. Журавлева, Е. В. Будилова [и др.] // Народонаселение. – 2010. – № 1(47). – С. 113-119.

14. Влияние изменения климата на здоровье человека // Защита населения и территорий Российской Федерации в условиях изменения климата / МЧС России, Всероссийский научно-исследовательский институт по проблемам гражданской обороны и чрезвычайных ситуаций МЧС России. – М.: Всероссийский научно-исследовательский институт по проблемам гражданской обороны и чрезвычайных ситуаций МЧС России, 2016. – С. 153-186.

15. Влияние климата и погоды на механизмы формирования повышенной метеочувствительности (обзор) / А. И. Уянаева, Ю. Ю. Тупицына, М. А. Рассулова [и др.] // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2016. – Т. 93, № 5. – С. 52-57.

16. Воздействие высоких температур атмосферного воздуха на здоровье населения в Твери / Б. А. Ревич, Д. А. Шапошников, В. Т. Галкин [и др.] // Гигиена и санитария. – 2005. – № 2. – С. 20-24.

17. Григорьева Е.А. Здоровье населения при экстремальных температурах: методика прогноза и результаты оценки / Е. А. Григорьева // Гигиена и санитария. - 2019. - Т. 98, № 11. - С. 1279-1284.
18. Григорьева, Е. А. Биоклимат Дальнего Востока России и здоровье населения / Е. А. Григорьева, Н. К. Христофорова // Экология человека. – 2019. – № 5. – С. 4-10.
19. Григорьева, Е. А. Изменчивость погоды в еврейской автономной области как фактор риска здоровью населения / Е. А. Григорьева // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2009. – Т. 11. – № 1-6. – С. 1127-1131.
20. Гудков, А. Б. Пульмонотропные факторы Европейского Севера (обзор) / А. Б. Гудков, О. Н. Попова // Вестник Поморского университета. Серия: Естественные и точные науки. – 2008. – № 2. – С. 15-22.
21. Гудков, А. Б. Эколого-физиологическая характеристика климатических факторов Севера обзор литературы / А. Б. Гудков, О. Н. Попова, Н. Б. Лукманова // Экология человека. – 2012. – № 1. – С. 12-17.
22. Дизрегулирующие влияния погодно-климатических факторов и возможность противостоять им / М. Е. Маляренко, А. Т. Быков, Т. Н. Маляренко [и др.] // Медицинский журнал. – 2009. – № 1(27). – С. 14-19.
23. Добродеева, Л. К. Состояние иммунной системы в процессе старения / Л. К. Добродеева, Е. В. Сергеева. – Екатеринбург: Уральское отделение РАН, 2014. – 136 с.
24. Добродеева, Л. К. Эколого-физиологические подходы в решении вопросов районирования северных территорий / Л. К. Добродеева // Экология человека. – 2010. – № 10. – С. 3-11.
25. Душкова, Д. О. Медико-географический анализ территории: опыт исследований на Европейском Севере России / Д. О. Душкова // Гигиена и санитария. – 2013. – Т. 92. – № 2. – С. 91-94.



26. Евсева, И. В. Показатели иммунного статуса в двух коренных этнических группах Севера / И. В. Евсева // Экология человека. – 2010. – № 10. – С. 37-41.

27. Жилина, Л. П. Состояние иммунного гомеостаза жителей побережья Северной Двины / Л. П. Жилина // Вестник Поморского университета. Серия «Физиологические и психолого-педагогические науки». – 2006. – № 2 (10). – С. 33-38.

28. Зайцева, И. П. Состояние фагоцитарного звена иммунной системы студентов-спортсменов в зависимости от уровня тренированности, пола и сезона года / И. П. Зайцева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2012. – № 2. – С. 89-91.

29. Заяц, Д. В. Республика Южная Осетия / Д. В. Заяц // География. – 2004. – № 28. – С. 4–13 [Электронный ресурс]. – URL: <https://geo.1sept.ru/article.php?ID=200402803> (дата обращения: 15.01.2020).

30. Здравоохранение Республики Южная Осетия: демография, заболеваемость, инвалидность / под ред. Э. Г. Пухаева, В. И. Стародубова, С. Н. Пузина, Л. К. Мошетовой. М.: Издательский Дом ТОНЧУ, 2019. 468 с.

31. Иммунный гомеостаз у кочующего и оседлого населения Европейского севера России / Л. С. Щеголева, Т. Б. Сергеева, Е. Ю. Шашкова, О. Е. Филиппова; Федеральное государственное учреждение науки Институт физиологии природных адаптаций Уральского отделения Российской академии наук. – Архангельск: Соломбальская типография, 2016. – 102 с.

32. Иммунный статус и окислительный гомеостаз при воздействии факторов высокогорья в сочетании с дефицитом селена / К. А. Собуров, А. А. Вишневский, Н. Б. Тюмонбаева [и др.] // Известия ВУЗов Кыргызстана. – 2014. – № 1. – С. 50-53.

33. Карандашева, Т. К. Сравнительный анализ климатических карт атласов Вологодской области / Т. К. Карандашева // Вузовская наука – региону: Материалы X Всероссийской научно-технической конференции в 2 т., Вологда, 28

февр. 2012 г. / отв. ред. Плеханов А. А. – Т. 1. – Вологда: Вологодский государственный технический университет, 2012. – С. 205-207.

34. Карпин, В. А. Актуальные проблемы северной магнитобиологии. Обзор литературы / В. А. Карпин // Экология человека. – 2014. – № 4. – С. 3-10.

35. Карташева, Н. В. Гигиенические основы первичной профилактики метеозависимых заболеваний / Н. В. Карташева, В. Н. Бортновский // Проблемы здоровья и экологии. – 2007. – № 4(14). – С. 117-123.

36. Картошкин, А. П. Регрессионный анализ возрастающего экологического давления в г. Архангельске / А. П. Картошкин, А. В. Сысоева // Известия Санкт-Петербургского государственного аграрного университета. – 2014. – № 37. – С. 272-277.

37. Китаев, М. И. Региональные нормы показателей иммунитета и иммуногенетические маркеры у горного населения Кыргызстана / М. И. Китаев, К. А. Собуров. - Бишкек: Гулчынар, 2009. – 147 с.

38. Климат Вологды / под ред. Ц. А. Швер, А. С. Егоровой. – Л.: Гидрометеиздат, 1988. – 173 с. [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.booksite.ru/fulltext/natural/klimavologdy/text.pdf> (дата обращения 20.11.2019)

39. Климатические и химические факторы риска здоровью населения регионов арктической и субарктической зон: популяционный и субпопуляционный уровни / С. В. Клейн, М. А. Землянова, Ю. В. Кольдибекова, М. В. Глухих // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 3. – С. 39-52.

40. Коротенко, В. А. Гендер, окружающая среда и изменение климата / В. А. Коротенко, А. В. Кириленко, Н. П. Пригода ; под общей редакцией В. А. Коротенко. – Бишкек : Экологическое Движение "БИОМ", 2013. – 80 с.

41. Корытный, Л. М. Дискомфортность климата и социально-экономический запрос / Л. М. Корытный, Л. Б. Башалханова, В. Н. Веселова // ЭКО. – 2009. – № 6(420). – С. 102-112.

42. Кузнецов, И. А. Физическая выносливость как фактор повышения неспецифической устойчивости личного состава к жаркому климату / И. А. Кузнецов // Ученые записки университета им. П. Ф. Лесгафта. – 2006. – № 22. – С. 15-20.

43. Кузнецова, В. П. Изменение климата и его влияние на здоровье населения, реализация профилактических программ в Европе / В. П. Кузнецова, И. А. Погонишева // Окружающая среда и здоровье человека: опыт стран Евросоюза: материалы научно-практического семинара, Нижневартовск, 16 дек. 2017 г. – Нижневартовск: Наука и практика, 2018. – С. 5-12.

44. Миррахимов, М. М. Биологические и физиологические особенности коренных жителей высокогорья Тянь-Шаня и Памира / М. М. Миррахимов. // Биология жителей высокогорья. – М.: Мир, 1981. – С. 329-348.

45. Мониторинг иммунитета у жителей Центрального Тянь-Шаня в условиях меняющегося климата / К. А. Собуров, А. А. Вишневский, А. А. Казыбекова, К. Ы. Таалайбек // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. – 2017. – № 3. – С. 45-48.

46. Новый подход к анализу влияния погодных условий на организм человека / М. М. Салтыкова, И. П. Бобровницкий, М. Ю. Яковлев [и др.] // Гигиена и санитария. – 2018. – Т. 97, № 11. – С. 1038-1042.

47. О влиянии космогеофизических и метеорологических факторов на показатели неспецифической резистентности организма / А. О. Карелин, В. В. Гедерим, В. В. Соколовский, С. И. Шаповалов // Гигиена и санитария. – 2008. – № 1. – С. 29-33.

48. Особенности иммунного статуса спортсменов ациклических видов спорта (борцов и боксеров) в зависимости от их спортивной квалификации / С. Л. Сашенков, О. В. Журило, И. Ю. Мельников [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2017. – Т. 11. – № 2(20). – С. 217-220.

49. Оценка адаптационных возможностей организма и задачи повышения эффективности здравоохранения / В. М. Баранов, Р. М. Баевский, А. П. Берсенева, В. М. Михайлов // Экология человека. – 2004. – № 6. – С. 25-29.

50. Оценка апоптоза в иммунологических исследованиях / С. В. Сибиряк, С. В. Хайдуков, А. В. Зурочка и В. А. Черешнев; Российская акад. наук, Уральское отделение, Ин-т иммунологии и физиологии. – Екатеринбург: УрО РАН, 2008. – 59 с.

51. Оценка влияния промышленного загрязнения атмосферного воздуха микрочастицами на здоровье населения Арктического региона (на примере Мурманской области): монография / В. В. Дядик, Н. В. Дядик, Е. М. Ключникова, В. А. Маслобоев [и др.]. – Апатиты: Изд-во ФИЦ КНЦ РАН, 2022. – 119 с.

52. Петров, В. Н. Особенности влияния парциального градиента плотности кислорода в атмосферном воздухе на состояние здоровья населения, проживающего в Арктической зоне РФ / В. Н. Петров // Вестник Кольского научного центра РАН. – 2015. – № 3(22). – С. 82-92.

53. Попова, Л. В. Особенности климата города Вологда / Л. В. Попова // Информационное письмо № 199 / гл. ред. С. И. Пуканов. – Архангельск, 2017. – С. 36-40 // Северное управление по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.sevmeteo.ru/company/i/letter-199.pdf> (дата обращения 20.08.2019).

54. Проблемы оценки риска воздействия факторов окружающей среды на здоровье населения Республики Казахстан / С. М. Омирбаева, Г. А. Кулдыбаев, А. Е. Шпаков [и др.] // Гигиена и санитария. – 2008. – № 1. – С. 23-26.

55. Распоряжение Правительства Архангельской области от 25 февраля 2016 г. № 46-рп «Об Инвестиционной стратегии Архангельской области на период до 2025 года» [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.dvinainvest.ru/upload/iblock/564/5648eb8552fd37b27fcc471b7c3e5aeb.pdf> (дата обращения 27.01.2020).

56. Рахманин, Ю. А. Критерии оценки погодных условий и загрязнения атмосферного воздуха на здоровье населения / Ю. А. Рахманин, С. М. Новиков, Н. С. Скворцова // Изменение климата и здоровье России в XXI веке: сборник материалов международного семинара (5-6 апреля 2004 г.) / под ред. Н. Ф. Измерова, Б. А. Ревича, Э. И. Коренберга. – М.: Издательское товарищество «Адаманть», 2004. – С. 171-175.

57. Рахманин, Ю. А. Окружающая среда и здоровье: приоритеты профилактической медицины / Ю. А. Рахманин, Р. И. Михайлова // Гигиена и санитария. – 2014. – № 5. – С. 5-11.

58. Рахманов, Р. С. Адаптационные реакции организма при влиянии морского климата на здоровье населения в регионах России / Р. С. Рахманов, А. В. Тарасов. – Н. Новгород: Стимул-СТ, 2018. – 100 с.

59. Ревич, Б. А. Изменение здоровья населения России в условиях меняющегося климата / Б. А. Ревич // Проблемы прогнозирования. – 2008. – № 3. – С. 140-151.

60. Ревич, Б. А. О необходимости защиты здоровья населения от климатических изменений / Б. А. Ревич // Гигиена и санитария. – 2009. – № 5. – С. 60-65.

61. Ревич, Б. А. Риски здоровью российского населения от погодных экстремумов в начале XXI в. Часть 1. Волны жары и холода / Б. А. Ревич, Е. А. Григорьева // Проблемы анализа риска. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 12-33.

62. Ревич, Б. А. Чем грозит нашему здоровью изменение климата / Б. А. Ревич // Земля и Вселенная. – 2009. – № 3. – С. 37-44.

63. Региональные особенности показателей здоровья населения республики Северная Осетия-Алания / Т. М. Бутаев, Н. А. Меркулова, Л. В. Гиголаева [и др.] // Здоровье населения и среда обитания - ЗНиСО. – 2008. – № 9(186). – С. 16-18.

64. Рекомендации ВОЗ по качеству воздуха, касающиеся твердых частиц, озона, двуокиси азота и двуокиси серы (Глобальные обновленные данные 2005

год) [Электронный ресурс]. – URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69477/WHO\\_SDE\\_PHE\\_OEH\\_06.02\\_rus.pdf?sequence=4&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69477/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_rus.pdf?sequence=4&isAllowed=y) (дата обращения 24.07.2020).

65. Сидоров, П. И. Экология человека на Европейском Севере России / П. И. Сидоров, А. Б. Гудков // Экология человека. – 2004. – № 6. – С. 15-21.

66. Скребнева, Л. А. Сравнительный анализ нормативных параметров иммунного статуса населения России и Республики Адыгея / Л. А. Скребнева, А. Р. Тугуз, В. А. Бабич, С. И. Читао // Вестник Адыгейского государственного университета. – 2006. – № 1. – С. 273 -275.

67. Солонин, Ю. Г. Медико-физиологические проблемы в Арктике / Ю. Г. Солонин, Е. Р. Бойко // Известия Коми научного центра УрО РАН. – 2017. – № 4(32). – С. 33-40.

68. Состояние иммунной системы у детей, проживающих на Севере в зонах различной степени дискомфорта / Л. К. Добродеева, Е. М. Дюжикова, Л. С. Щеголева [и др.] // Иммунология. – 2004. – Т. 25. – № 4. – С. 238.-242.

69. Состояние окружающей среды в муниципальном образовании «Город Архангельск» в 2014 году. – Архангельск, 2015. – 64 с. [Электронный ресурс]. – URL: [https://www.arhcity.ru/data/1009/Sbornik\\_2014.pdf](https://www.arhcity.ru/data/1009/Sbornik_2014.pdf) (дата обращения 24.07.2020).

70. Сухова, М. Г. Влияние экстремальных условий горного климата на адаптацию человека / М. Г. Сухова, Н. В. Куликова // Вестник Российского университета дружбы народов. – 2009. – № 1. - С. 116-120.

71. Троценко, А. А. Влияние экологических факторов на неспецифический иммунитет человека, проживающего в условиях Северо-Запада / А. А. Троценко, Н. Г. Журавлева // Вестник МГТУ. Труды Мурманского государственного технического университета. – 2006. – Т. 9. – № 5. – С. 851-857.

72. Трубина М. А. Комплексная оценка влияния погоды и климата на здоровье человека: IT- решения // Погода и климат: новые методы и технологии

исследований: сб. науч. трудов под. ред. Калинина Н.А.-Пермь, Пермский государственный университет. 2010. - С 95-98.

73. Туманова, М. С. Иммуно-гормональный статус у молодых женщин Приполярного региона / М. С. Туманова, А. Ю. Стирманова, А. А. Бичкаев // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2014. – № 2(48). – С. 100-102.

74. Факторы адаптации иммунной системы к физическим нагрузкам / В. А. Колупаев, С. Л. Сашенков, И. Ю. Мельников, И. И. Долгушин // Российский иммунологический журнал. – 2016. – Т. 10. – № 3(19). – С. 283-285.

75. Федоров, А. И. Особенности иммуноглобулинового статуса населения Якутии в зависимости от географических широт места проживания / А. И. Федоров, В. Л. Осаковский // Якутский медицинский журнал. – 2008. – № 4(24). – С. 29-31.

76. Филиппова, О. Е. Соотношение цитотоксических лимфоцитов и пролактина у женщин Архангельской и Мурманской областей в процессе физиологической регуляции адаптивного иммунного ответа / О. Е. Филиппова, Е. Ю. Шашкова, Л. С. Щёголева // Экология человека. – 2019. – № 4. – С.25-30.

77. Фрейдлин, И. С. Иммунная система и ее дефекты / И. С. Фрейдлин. – СПб.: Полисан, 1998. – 112 с.

78. Хаитов, Р. М. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы: руководство для врачей / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин, А. А. Ярилин; Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин, А. А. Ярилин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 345 с.

79. Цаболова, З. Т. Признаки дисфункции иммунной системы у школьников с дисмикрэлементозами в РСО-Алания / З. Т. Цаболова // Медицинский вестник Юга России. – 2014. – № 1. – С.98-101.

80. Чанчаева, Е. А. Состояние атмосферного воздуха и здоровье детей в условиях возрастающей транспортной и теплоэнергетической нагрузки /

Е. А. Чанчаева, О. В. Гвоздарева, А. Ю. Гвоздарев // Экология человека. – 2019. – № 11. – С. 12-19.

81. Человек на Севере: демография, здоровье, экология: доклад / М. П. Рощевский [и др.]; Рос. акад. наук, Урал. отд-ние, Коми науч. центр, Второй Сев. соц.-экол. конгр. – Сыктывкар : Коми науч. центра УрО РАН, 2006. – 92 с.

82. Черешнев, В. А. Иммунная система с позиции теории функциональных систем П.К.Анохина / В. А. Черешнев, Б. Г. Юшков, М. В. Черешнева // Материалы XXIII съезда Физиологического общества им. И. П. Павлова с международным участием, Воронеж, 18–22 сентября 2017 года. – Воронеж: Издательство Истоки, 2017. – С. 2169-2170.

83. Черешнев, В. А. Иммунофизиология / В. А. Черешнев, Б. Г. Юшков, В. Г. Климин, Е.В. Лебедева. – Екатеринбург: УрО РАН, 2002. - 259 с.

84. Шевелев, Н. Н. Климат / Н. Н. Шевелев, В. С. Полякова // Природа Вологодской области. – Вологда: Вологжанин, 2007. – С. 71-86.

85. Шубик, В. М. Проблемы экологической иммунологии на Крайнем севере / В. М. Шубик // Биосфера. – 2011. – Т. 3. – № 3. – С. 390-408.

86. Щеголев, В. Е. Состояние иммунного гомеостаза северян в зависимости от сезона / В. Е. Щеголев, Л. С. Щеголева // Биомониторинг в Арктике: Сб. тезисов докладов участников Международной конференции, Архангельск, 27–28 октября 2020 года / отв. ред. Т. Ю. Сорокина; Северный (Арктический) федеральный университет имени М. В. Ломоносова. – Архангельск: Северный (Арктический) федеральный университет имени М. В. Ломоносова, 2020. – С. 95-100.

87. Щеголева, Л. С. Иммунный гомеостаз у северян в разные сезоны / Л. С. Щеголева, Е. Ю. Шашкова // XXI Съезд Физиологического общества им. И.П. Павлова: тезисы докладов, Калуга, 19–25 сентября 2010 года / Российская академия наук, Отделение биологических наук, Секция физиологии; Научный совет РАН по физиологическим наукам; Физиологическое общество имени И.П. Павлова. – Калуга: БЭСТ-принт, 2010. – С. 711.



88. Щеголева, Л. С. Резервные возможности иммунного гомеостаза у человека на севере / Л. С. Щёголева // Экология человека. – 2010. – № 10. – С. 12-22.

89. Экологическая зависимость физиологических функций человека / Л. К. Добродеева, Ф. А. Бичкаева, Е. В. Типисова [и др.]; Добродеева Л. К. (ред.). – Архангельск: Архангельского государственного технического университета, 2006. – 299 с.

90. Этиологическая структура возбудителей внебольничных пневмоний и показатели работы иммунной системы в период краткосрочной адаптации к природно-климатическим условиям Камчатского края / Х. М. Меджидова, Ж. Ж. Нимаев, О. В. Перервенко, Н. А. Федоренко // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2017. – № 5(72). – С. 52-57.

91. Яковлева, Е. П. О биологических механизмах биосоциальной адаптации человека / Е. П. Яковлева // Северо-Восточный гуманитарный вестник. – 2013. – № 1(6). – С. 46-50.

92. Ясюкевич, В. В. Изменение климата на территории России и здоровье населения / В. В. Ясюкевич, Б. А. Ревич // Проблемы экологического мониторинга и моделирования экосистем. Т. 22. / Российская академия наук [РАН]. Институт глобального климата и экологии; редкол.: Ю. А. Израэль, С. М. Семенов, В. А. Абакумов. – М.: Институт глобального климата и экологии Росгидромета и РАН, 2009. – С. 147-169.

93. Actor, J. K. Elsevier's Integrated Review Immunology and Microbiology / J. K. Actor, K. A. Jeffrey. – Philadelphia, PA, USA: Elsevier/Saunders, 2012. – 174 p.

94. Actor, J. K. Introductory Immunology: Basic Concepts for Interdisciplinary Applications / J. K. Actor. – Second Edition. – Atlanta, GA, USA: Academic Press, 2019. – 178 p.

95. Air pollution and its effects on the immune system / D. A. Glencross, T. R. Ho, N Camiña [et al.] // Free Radical Biology and Medicine. – 2020. – Vol. 151. – P. 56-68.

96. Al Swady, M. D. Reducing the air pollution in Aleppo City by using the design of intelligent Transport System (ITS) / M.D. Al Swady; University of Aleppo. – Aleppo, Syria, 2018. – 107 p. (in Arabic).
97. Arab Organization for Agricultural Development [Electronic resource]. – URL: <http://www.aoad.org/env/GenInfo.asp> (accessed 15.02.2020).
98. Bärtsch, P. Effect of Altitude on the Heart and the Lungs / P. Bärtsch, J. S. R. Gibbs // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116(19). – P. 2191-2202.
99. Bouman, A. Sex hormones and the immune response in humans / A. Bouman, M. J. Heineman, M. M. Faas // *Human reproduction update*. – 2005. – Vol. 11(4). – P. 411-423.
100. Burgueño-Bucio, E. The multiple faces of CD5 / E. Burgueño-Bucio, C. A. Mier-Aguilar, G. Soldevila // *Journal of leukocyte biology*. – 2019. – Vol. 105(5). – P. 891-904.
101. Caricchio, R. Fas/Fas ligand interactions are involved in ultraviolet-B-induced human lymphocyte apoptosis / R. Caricchio, E. A. Reap, P. L. Cohen // *The Journal of Immunology*. – 1998. – Vol. 161(1). – P. 241-251.
102. Castellani, J. W. Cold exposure: human immune responses and intracellular cytokine expression / J. W. Castellani, I. K. M Brenner, S. G. Rhind // *Medicine & Science in Sports & Exercise*. – 2002. – Vol. 34(12). – P. 2013-2020.
103. CD10 expression identifies a subset of human perivascular progenitor cells with high proliferation and calcification potentials / L. Ding, B. Vezzani, N. Khan [et al.] // *Stem Cells*. – 2020. – Vol. 38(2). – P. 261-275.
104. CD22 serves as a receptor for soluble IgM. CD22 serves as a receptor for soluble IgM / T. Adachi, S. Harumiya, H. Takematsu [et al.] // *European journal of immunology*. – 2012. – Vol. 42(1). – P. 241-247.
105. CD5 blockade enhances ex vivo CD8+ T cell activation and tumour cell cytotoxicity / F. Alotaibi, M. Rytelowski, R. Figueredo [et al.] // *European journal of immunology*. – 2020. – Vol. 50(5). – P. 695-704.

106. CD5 inhibits signaling at the immunological synapse without impairing its formation / C. Brossard, M. Semichon, A. Trautmann, G. Bismuth // *Journal of Immunology*. – 2003. – Vol. 170(9). – P. 4623-4629.

107. Central Intelligence Agency. Syria. In *The world factbook* [Electronic resource]. – URL: <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/geos/sy.html> (accessed 13.07.2020).

108. Chaplin, D. D. Overview of the immune response / D. D. Chapline // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2010. – Vol. 125(2Suppl. 2). – P. S3–S23.

109. Clark, E. A. CD22: A Regulator of Innate and Adaptive B Cell Responses and Autoimmunity / E. A. Clark, N. V. Giltiay // *Frontiers in immunology*. – 2018. – Vol. 9. – Article № 2235.

110. Clinical and immunological characteristics of patients with adenovirus infection at different altitude areas in Tibet, China / B. Wang, M. Peng, L. Yang [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2021. – Vol. 11. – Article № 739429.

111. Clinical, Immunological, and Molecular Findings in Five Patients with Major Histocompatibility Complex Class II Deficiency from India / J. Aluri, M. Gupta, A. Dalvi [et al.] // *Frontiers in immunology*. – 2018. – Vol. 9. – Article № 188.

112. Defining antigen-specific plasmablast and memory B cell subsets in human blood after viral infection or vaccination / A. Ellebedy, K. Jackson, H. Kissick [et al.] // *Nature immunology*. – 2016. – Vol. 17(10). – P. 1226–1234.

113. Deletion of IgG-Switched Autoreactive B Cells and Defects in Fas(lpr) Lupus Mice / D. Aït-Azzouzene, D. H. Kono, R. Gonzalez-Quintial [et al.] // *The Journal of Immunology*. – 2010. – Vol. 185(2). – P. 1015-1027.

114. Early environmental exposures and intracellular Th1/Th2 cytokine profiles in 24-month-old children living in an agricultural area / P. Duramad, K. Harley, M. Lipsett [et al.] // *Environmental Health Perspectives*. – 2006. – Vol. 114(12). – P. 1916-1922.

115. Ellmeier W. The regulation of CD4 and CD8 coreceptor gene expression during T cell development / W. Ellmeier, S. Sawada, D. R. Littman // *Annual review of immunology*. – 1999. – Vol. 17(1). – P. 523-554.

116. Failure of immune homeostasis-the consequences of under and over reactivity / B. Crimeen-Irwin, K. Scalzo, S. Gloster [et al.] // *Current Drug Targets – Immune, Endocrine & Metabolic Disorders*. – 2005. – Vol. 5(4). – P. 413-422.

117. Ferrandez, M. D. Effects of age, sex and physical exercise on the phagocytic process of murine peritoneal macrophages / M. D. Ferrandez, M. De la Fuente // *Acta physiologica scandinavica*. – 1999. – Vol. 166(1). – P. 47-53.

118. Flohe, S. HLA-DR monitoring in the intensive care unit-more than a tool for the scientist in the laboratory? / S. Flohe, M. Scholz // *Critical care medicine* – 2009. – Vol. 37(10). – P. 2849-2850.

119. Frank, G. D. The level of CD4 surface protein influences T cell selection in the thymus / G. D. Frank, J. R. Parnes // *The Journal of Immunology*. – 1998. – Vol. 160(2). – P. 634-642.

120. Gechavez, N. P. The ratio of immune reactions in female employees of cellulose production plant / N. P. Gechavez, O. S. Morosova, M. V. Nekrasova // *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. – 2019. – Vol. 263. – Article 012029.

121. Gordon, S. Phagocytosis: An Immunobiologic Process / S. Gordon // *Immunity*. – 2016. – Vol. 44(3). – P. 463-475.

122. Greten, T. F. Targeted and immune-based therapies for hepatocellular carcinoma / Tim F. Greten [et al.] // *Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 156(2). – P. 510-524.

123. Guégan, J. P. Nonapoptotic functions of Fas/CD95 in the immune response / J. P. Guégan, P. Legembre // *Federation of European Biochemical Societies Journal* – 2018. – Vol. 285(5). – P. 809-827.

124. Hang, S. The Immune-Mind Connection. / S. Hang, J. R. Huh, // *Cell*. – 2019. – Vol. 179(4). – P. 803-805.

125. Herrin, B. R. B cells and antibodies in jawless vertebrates. *Molecular biology of B cells* / B. R. Herrin [et al.]. – Academic Press, 2015. – P. 121-132.
126. Host and environmental factors influencing individual human cytokine responses / R. Ter Horst, M. Jaeger, S. P. Smeeckens [et al.] // *Cell*. – 2016. – Vol. 167, № 4. – P. 1111-1124.
127. Huang, Y. T Cell Receptor Signaling: Beyond Complex Complexes / Y. Huang, R. L. Wange // *Journal of Biological Chemistry*. – 2004. – Vol. 279(28). – P. 28827–28830.
128. Impact of extreme weather events and climate change for health and social care systems / S. Curtis, A. Fair, J. Wistow [et al.] // *Environmental Health*. – 2017. – Vol. 16, Suppl. 1. – Article № 128.
129. Intercellular Interactions in Peripheral Venous Blood in Practically Healthy Residents of High Latitudes / L. K. Dobrodeeva, Agl. V. Samodova, S. N. Balashova, K. O. Pashinskaya // *BioMed Research International*. – 2021. – Vol. 2021. – Article № 7086108.
130. Iron Deprivation in Human T Cells Induces Nonproliferating Accessory Helper Cells / V. Berg, M. Modak, J. Brell [et al.] // *Immunohorizons*. – 2020. – Vol. 4(4). – P. 165-177.
131. Jabara, H. H. A missense mutation in TFRC, encoding transferrin receptor 1, causes combined immunodeficiency / H. H. Jabara [et al.] // *Nature Genetics* – 2016. – Vol. 48(1). – P. 74-8.
132. Jalab, A. The Effect of Climatological Elements on Productivity of *Amygdalus Communis* in Aleppo, Hama and Homs / A. Jalab // *Tishreen University Journal for Studies and Scientific Research – Biological Sciences Series*. – 2007. – Vol. 29(2). – P. 11-26. (in Arabic)
133. «Glossary» *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease* / Jr. Janeway, A. Charles [et al.]. – 5th edition. – Garland Science, 2001. – P. 821-882
134. Klimov, V. V. *From Basic to Clinical Immunology* / V. V. Klimov – Springer, 2019. – 377 p.

135. Lymphoid priming in human bone marrow begins before expression of CD10 with upregulation of L-selectin / L. A. Kohn, Q. L. Hao, R. Sasidharan [et al.] // *Nature Immunology* – 2012. – Vol. 13(10). – P. 963-71.

136. Koues, O.I. Distinct Gene Regulatory Pathways for Human Innate versus Adaptive Lymphoid Cells / O. I. Koues, P. L. Collins, M. Cella // *Cell*. – 2016. – Vol. 165(5). – P. 1134-1146.

137. Krammer, P. H. CD95's deadly mission in the immune system / P. H. Krammer // *Nature*. – 2000. – Vol. 407(6805). – P. 789-795.

138. Kywan, K. Analyzing Gene Centres with the Help of the Checklist Method – the Case of Syria / K. Kywan // University of Kassel. – 2015. – 146 p. [Electronic resource]. – URL: <https://d-nb.info/1104773112/34> (accessed 15.02.2020).

139. LaVoy, E. C. Immune responses to exercising in a cold environment / E. C. LaVoy, B. K. McFarlin, R. J. Simpson // *Wilderness & Environmental Medicine*. – 2011. – Vol. 22(4). – P. 343-51.

140. Immunodeficiency with low expression of the T cell receptor/CD3 complex. Effect on T lymphocyte activation / F. Le Deist, G. Thoenes, J. Corado, B. Lisowska-Groszpiere, A. Fischer // *European Journal of Immunology*. – 1991. – Vol. 21(7). – P. 1641–1647.

141. Systematic Review of Innate Immunomodulatory Effects of Household Air Pollution Secondary to the Burning of Biomass Fuels. / A. Lee, P. Kinney, S. Chillrud, D. Jack // *Annals of Global Health*. – 2015. – Vol. 81(3). – P. 368.

142. Systemic suppression of human peripheral blood phagocytic leukocytes after whole-body UVB irradiation / L. Leino, K. Saarinen, K. Kivistö [et al.] // *Journal of Leukocyte Biology*. – 1999. – Vol. 65(5). – P. 573-582.

143. Lipowska, A. M. Demographic Features of Eosinophilic Esophagitis / A. M. Lipowska, R. T. Kavitt // *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* – 2018. – Vol. 28(1). – P. 27-33.

144. Liu, B. Seasonal Variations of Complete Blood Count and Inflammatory Biomarkers in the US Population - Analysis of NHANES Data / B. Liu, E. Taioli // *PloS one*. – 2015. – Vol. 10(11). – Article № e0142382.

145. Cardiovascular response to thermoregulatory challenges / C. Liu, Z. Yavar, Q. Sun [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2015. – Vol. 309(11). – P. 1793-812.

146. The Inverted CD4:CD8 Ratio Is Associated with Cytomegalovirus, Poor Cognitive and Functional States in Older Adults / B. Luz Correa, A. P. Ornaghi, G. Cerutti Muller [et al.] // *Neuroimmunomodulation*. – 2014. – Vol. 21(4). – P. 206–212.

147. Major Histocompatibility Complex Class II Deficiency due to a Novel Mutation in RFXANK in a Child of Mexican Descent / K. Clarridge, D. Leitenberg, B. Loechelt [et al.] // *Journal of clinical immunology*. – 2016. – Vol. 36(1). – P. 4-5.

148. Human CD16 as a lysis receptor mediating direct natural killer cell cytotoxicity / O. Mandelboim, P. Malik, D. M. Davis [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1999. – Vol. 96(10). – P. 5640-5644.

149. Maqbool, S. Corporate social responsibility and financial performance: An empirical analysis of Indian banks / S. Maqbool, M. N. Zameer // *Future Business Journal*. – 2018. – Vol. 4(1). – P. 84-93.

150. Exposure Enhances Expression of Factors Associated with Inflammation / E. Metryka, K. Chibowska, I. Gutowska [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2018. – Vol. 19(6). – P. 1813.

151. Impact of ozone exposure on the phagocytic activity of human surfactant protein A (SP-A) and SP-A variants / A. N. Mikerov, T. M. Umstead, X. Gan [et al.] // *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. – 2008. – Vol. 294(1). – P. 121-30.

152. Miller, R. Environmental effects on immune responses in patients with atopy and asthma / R. Miller, D. Peden // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2014. – Vol. 134(5). – P. 1001-1008.

153. Mishra, K. Influence of High Altitude Exposure on the Immune System: A Review / K. Mishra, L. Ganju // *Immunological Investigations*. – 2010. – Vol. 39(3). – P. 219-234.

154. Mishra, R. Particulate matter (PM10) enhances RNA virus infection through modulation of innate immune responses / R. Mishra, K. Pandikannan, S. Gangamma [et al.] // *Environmental Pollution*. – 2020. – Article № 115148.

155. Modulation of immune response by the acute and chronic exposure to high altitude / M. Facco, C. Zilli, M. Siviero, [et al.] // *Medicine & Science in Sports & Exercise*. – 2005. – Vol. 37(5). – P. 768-774.

156. Monticelli, S. Short-term memory of danger signals and environmental stimuli in immune cells / S. Monticelli, G. Natoli // *Nature immunology*. – 2013 – Vol. 14.8. – P. 777-784.

157. Muller, G. The inverted CD4:CD8 ratio is associated with gender-related changes in oxidative stress during aging / G. Muller, M. Gottlieb, B. Luz Correa [et al.] // *Cellular Immunology*. – 2015. – Vol. 296(2). – P. 149-154.

158. Multi-study factor analysis / R. De Vito, R. Bellio, L. Trippa, G. Parmigiani // *Biometrics*. – 2019. – Vol. 75(1). – P. 337-346.

159. Nagasawa, M. Human CD5+ Innate Lymphoid Cells Are Functionally Immature and Their Development from CD34+ Progenitor Cells Is Regulated by Id2 / M. Nagasawa, K. Germar, B. Blom, H. Spits // *Front Immunol*. – 2017. – Vol. 8. – P. 1047.

160. Nassan, A. The Study of the Contaminants of Industrial wastewater Outlets in the city of Aleppo / A. Nassan. – Aleppo University, 2015. – 102 p. (in Arabic)

161. Natoli, G. Adaptation and memory in immune responses / G. Natoli, O. Renato // *Nature immunology*. – 2019. – Vol. 20.7. – P. 783-792.



162. Netea, M. G. Trained immunity: a program of innate immune memory in health and disease / M. G. Netea [et al.] // *Science*. – 2016. – Vol. 352 (6284). – Article № 1098.

163. Nishizaki, Y. Lymphocytopenia exacerbated by lack of sleep caused by heavy workload / Y. Nishizaki, Y. Uehara, H. Daida // *Journal of General and Family Medicine*. – 2017. – Vol. 18(4). – P. 180-181.

164. Oliver, S. J. High Altitude Impairs In Vivo Immunity in Humans / S. J. Oliver, J. H. Macdonald, A. D. Harper Smith, J. S. Lawley, [et al.] // *High Altitude Medicine & Biology*. – 2013. – Vol. 14(2). – P. 144-149.

165. Oliver, S. J. Physiological and psychological illness symptoms at high altitude and their relationship with acute mountain sickness: A prospective cohort study / S. J. Oliver, S. J. Sanders, C. J. Williams, [et al.] // *Journal of Travel Medicine*. – 2012. – Vol. 19. – P. 210-219.

166. Olsen, N. J. Androgens Accelerate Thymocyte Apoptosis / N. J. Olsen, Susan M. Viselli, Jin Fan, William J. Kovacs // *Endocrinology*. – 1998. – Vol. 139, is. 2. – P. 748-752.

167. Parnes, J. R. Molecular biology and function of CD4 and CD8 / J. R. Parnes // *Advances in immunology*. – 1989. – Vol. 44. – P. 265-311.

168. Patel, A. A. Inherited and Environmental Factors Influence Human Monocyte Heterogeneity / A. A. Patel, S. Yona // *Front Immunol*. – 2019. – Vol. 10. – Article № 2581.

169. Patrakeeva V. P. Lymphopenia and lymphocytosis in practical healthy people born and living in the North / V. P. Patrakeeva, L. K Dobrodeeva // *Immun Inflamm Dis*. – 2020. – Vol. 8(3). – P. 320-324.

170. Patz, J. A. The potential health impacts of climate variability and change for the United States: executive summary of the report of the health sector of the U.S. National Assessment / J. A. Patz, M. A. McGeehin, S. M. Bernard [et al.] // *Environ Health Perspect*. – 2000. – Vol. 108(4). – P. 367-376.

171. Paulsen, M. Pro- and anti-apoptotic CD95 signaling in T cells / M. Paulsen, O. Janssen // *Cell Commun Signal.* – 2011. – Vol. 9. – Article № 7.

172. Pavlasova, G. The regulation and function of CD20: an «enigma» of B-cell biology and targeted therapy / G. Pavlasova, M. Mraz // *Haematologica.* – 2020. – Vol. 105(6). – P. 1494-1506.

173. Peake, J. Body temperature and its effect on leukocyte mobilization, cytokines and markers of neutrophil activation during and after exercise / J. Peake, J. J. Peiffer, C. R. Abbiss, K. Nosaka [et al.] // *Eur J Appl Physiol.* – 2008. – Vol. 102(4). – P. 391-401.

174. Persaud, S. P. Intrinsic CD4+ T cell sensitivity and response to a pathogen are set and sustained by avidity for thymic and peripheral complexes of self peptide and MHC / S. P. Persaud, C. R. Parker, W.-L. Lo, K. S. Weber, P. M. Allen // *Nature Immunology.* – 2014. – Vol. 15(3). – P. 266-274.

175. Polezhaeva, T.V. Effect of In Vitro Cold Exposure on Phagocytic Activity of Human Peripheral Blood Neutrophils / T. V. Polezhaeva, O. O. Zaitseva, A. N. Khudyakov, O. N. Solomina // *Bull Exp Biol Med.* – 2015. – Vol. 159(1). – P. 142-145.

176. Present and future Köppen-Geiger climate classification maps at 1-km resolution / H. E. Beck, N. E. Zimmermann, T. R. McVicar [et al.] // *Scientific data.* – 2018. – Vol. 5. – Article № 180214.

177. Prevalence of eosinophilic esophagitis in a United States military health-care population / M. R. Ally, C. L. Maydonovitch, J. D. Betteridge [et al.] // *Diseases of the Esophagus.* – 2015. – Vol. 28(6). – P. 505-511.

178. Primo, F. The effect of thermal difference on the human health of being in Aleppo city / F. Primo. – Tishreen University, 2012. – 151 p. (in Arabic).

179. Principles of Innate and Adaptive Immunity // *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease* / C. A. Janeway, P. Travers, M. Walport, [et al.]. – New York : Garland Science, 2001. – P. 26-38

180. Putney, J.W. TRP, inositol 1,4,5-trisphosphate receptors, and capacitative calcium entry / J.W. Putney // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 1999. – Vol. 96(26). – P. 14669-14671.

181. Qin, L. Aging of immune system: Immune signature from peripheral blood lymphocyte subsets in 1068 healthy adults / L. Qin, X. Jing, Z. Qiu, [et al.] // *Aging (Albany NY).* – 2016. – Vol. 8(5). – P. 848-859.

182. Regueiro, J. R. An in Vivo Functional Immune System Lacking Polyclonal T-Cell Surface Expression of the CD3/Ti(WT31) Complex / J. R. Regueiro, M. Lopez-botet, M. O. Landazuri, [et al.] // *Scandinavian Journal of Immunology.* – 1987. – Vol. 26(6). – P. 699–707.

183. Richalet, J. P. Aging, Tolerance to High Altitude, and Cardiorespiratory Response to Hypoxia / J.P. Richalet, F.J. Lhuissier // *High altitude medicine & biology.* – 2015. – Vol. 16(2). – P. 117-124.

184. Robinette, M. L. Immune modules shared by innate lymphoid cells and T cells / Michelle L. Robinette, Marco Colonna // *The Journal of allergy and clinical immunology.* – 2016. – Vol. 138(5). – P. 1243-1251.

185. Rossati, A. Global Warming and Its Health Impact / A. Rossati // *International Journal of Occupational and Environmental Medicine.* – 2017. – Vol. 8(1). – P. 7-20.

186. Sahnoudi, K. Moroccan lymphocyte subsets reference ranges: age, gender, ethnicity, and socio-economic factors dependent differences / K. Sahnoudi, A. El Allam, S. El Fakihi, [et al.] // *Journal of Immunoassay and Immunochemistry.* – 2020. – Vol. 41(3). – P. 281-296.

187. Seasonal and nonseasonal longitudinal variation of immune function / R. Ter Horst, M. Jaeger, L. van de Wijer [et al.] // *The Journal of Immunology.* – 2021. – Vol. 207, № 2. – P. 696–708.

188. Seasonal immune modulation in humans: observed patterns and potential environmental drivers / S. Paynter, R. S. Ware, P. D. Sly, [et al.] // *Journal of Infection.* – 2015. – Vol. 70(1). – P. 1-10.

189. Sharkova, E. A. Ecological journalism in regional political processes / E. A. Sharkova, K. Nigmatullina, L. V. Balakhonskaya, [et al.] // *Ecology, Environment and Conservation*. – 2017. – Vol. 23(2). – P. 1079-1084.
190. Shea, M. A. Preliminary study of cosmic rays, geomagnetic field changes and possible climate changes / M. A. Shea, D. F. Smart // *Adv. Space Res.* – 2004. – Vol. 34. – P. 420-425.
191. Sheard, M. Heterogeneous expression of recombination activating genes and surface CD5 in CD3<sup>low</sup> CD4<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> thymocytes / M. Sheard, K. Sugaya, M. Furuta, [et al.] // *Scand J Immunol.* – 1996. – Vol. 43(6). – P. 619-625.
192. Shin, D. M. Mycobacterial lipoprotein activates autophagy via TLR2/1/CD14 and a functional vitamin D receptor signaling / D. M. Shin, J. M. Yuk, H. M. Lee, [et al.] // *Cell Microbiol.* – 2010. – Vol. 12(11). – P. 1648-1665.
193. Six, E. M. A human postnatal lymphoid progenitor capable of circulating and seeding the thymus / E. M. Six, D. Bonhomme, M. Monteiro, [et al.] // *The Journal of experimental medicine*. – 2007. – Vol. 204(13). – P. 3085–3093.
194. Spitzer, J. A. Gender differences in some host defense mechanisms / J. A. Spitzer // *Lupus*. – 1999. – Vol. 8(5). – P. 380-383.
195. Staal, F. J. The functional relationship between hematopoietic stem cells and developing T lymphocytes / F. J. Staal, A. S. Wiekmeijer, M. H. Brugman, K. Pike-Overzet // *Ann N Y Acad Sci.* – 2016. – Vol. 1370(1). – P. 36-44.
196. Steenhof, M. Air pollution exposure affects circulating white blood cell counts in healthy subjects: the role of particle composition, oxidative potential and gaseous pollutants – the RAPTES project / M. Steenhof, N. A. H. Janssen, M. Strak [et al.] // *Inhalation Toxicology*. – 2014. – Vol. 26(3). – P. 141-165.
197. Synergy among receptors on resting NK cells for the activation of natural cytotoxicity and cytokine secretion / Y. T. Bryceson, M. E. March, H. G. Ljunggren, E. O. Long // *Blood*. – 2006. – Vol. 107(1). – P. 159-166.

198. Tabbekh, M. T-cell modulatory properties of CD5 and its role in antitumor immune responses / Tabbekh M., [et al.] // *Oncoimmunology*. – 2013. – Vol. 2.1. – Article № 22841.

199. Tatari-Calderone, Z. Age-related accumulation of T cells with markers of relatively stronger autoreactivity leads to functional erosion of T cells / Z. Tatari-Calderone, M. Stojakovic, R. Dewan, [et al.] // *BMC immunology*. – 2012. – Vol. 13(1). – P. 1-11.

200. The effects of hypoxia on major blood components: a brief review<sup>1</sup> / M. Li, Y. Li, C. Ren, H. An [et al.] // *Journal of Translational Neuroscience*. – 2017. – Vol. 2(1). – P. 31-36.

201. The genetic structure and adaptation of Andean highlanders and Amazonians are influenced by the interplay between geography and culture / V. Borda, I. Alvim, M. Mendes [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2020. – Vol. 117(51). – P. 32557-32565.

202. The immunomodulatory effects of diesel exhaust particles in asthma / M. de Homdedeu, M. Cruz, S. Sanchez-Díez, [et al.] // *Environmental Pollution*. – 2020. – Vol. 263, Part A. – Artical № 114600.

203. The Innate and Adaptive Immune Systems / B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, [et al.] // *Molecular Biology of the Cell*. – 6th edition. – New York : Garland Science, 2014. – Chapter 24. – P. 1297-1342.

204. The TCR's sensitivity to self peptide–MHC dictates the ability of naive CD8+ T cells to respond to foreign antigens / R. B. Fulton, S. E. Hamilton, Y. Xing [et al.] // *Nature immunology*. – 2015. – Vol. 16(1). – P. 107-117.

205. Transferrin is required for early T-cell differentiation / M.F. Macedo, M. de Sousa, R.M. [et al.] // *Immunology*. – 2004. – Vol. 112(4). – P. 543-549.

206. Trenor, C. C., Campagna D. R., Sellers V. M. The molecular defect in hypotransferrinemic mice / C. C. Trenor, D. R. Campagna, V. M. Sellers, [et al.] // *Blood*. – 2000. – Vol. 96(3). – P. 1113-1118.

207. Upham, J. W. HLA-DR expression on neonatal monocytes is associated with allergen-specific immune responses // J. W. Upham, P. G. Holt, A. Taylor, [et al.] // *Allergy Clin Immunol.* – 2004 – Vol. 114(5). – P. 1202-1208.
208. Uppal, S. S. Normal values of CD4 and CD8 lymphocyte subsets in healthy indian adults and the effects of sex, age, ethnicity, and smoking / S. S. Uppal, S. Verma, P. S. Dhot // *Cytometry B Clin Cytom.* – 2003. – Vol. 52(1). – P. 32-36.
209. Valiathan, R. Effects of Ageing on the Immune System: Infants to Elderly / R. Valiathan, M. Ashman, D. Asthana // *Scand J Immunol.* – 2016. – Vol. 83. – P. 255-266.
210. Velichkin, V. Radioecological environment and radiogeochemical regionalization of northwestern Russia / V. Velichkin, T. Vorobyova, A. Evseev, A. Miroshnikov // *Doklady Earth Sciences.* – 2013. – Vol. 453(1). – P. 1154-1157.
211. Walker, J. A. CD22: an inhibitory enigma / J. A. Walker, K. G. Smith // *Immunology.* – 2008. – Vol. 123. – P. 314-325.
212. Walsh, N. P. Position statement. Part two: Maintaining immune health / N. P. Walsh, M. Gleeson, D. B. Pyne, [et al.] // *Exerc Immunol Rev.* – 2011. – Vol. 17. – P. 64-103.
213. Wang, J. Changes of peripheral lymphocyte subsets and cytokine environment during aging and deteriorating gastrointestinal tract health status / Wang J., Yang G., Wang D., [et al.] // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8(37). – P. 60764-60777.
214. Wang, J. S. Systemic hypoxia affects exercise-mediated antitumor cytotoxicity of natural killer cells / J. S. Wang, C. K. Wu // *Appl Physiol.* – 2009 – Vol. 107(6). – P. 1817-1824.
215. Weather online [Electronic resource]. – URL: <https://www.pogodaonline.ru/weather/maps/forecastmaps?LANG=ru&CONT=ruru&R=150> (accessed 02.02.2020).
216. Wei, T. Biological effects of airborne fine particulate matter (PM<sub>2.5</sub>) exposure on pulmonary immune system / T. Wei, M. Tang // *Environmental Toxicology and Pharmacology.* – 2018. – Vol. 60. – P. 195-201.

217. Weisberg, S. P. Tissue-specific immunity for a changing world / S. P. Weisberg, B. B. Ural, D. L. Farber // *Cell*. – 2021. – Vol. 184(6). – P. 1517-1529.

218. Wickens, C. D. Human Factors in High-Altitude Mountaineering / C.D. Wickens, J.W. Keller, C. Shaw // *Journal of Human Performance in Extreme Environments*. – 2015. – Vol. 12(1). – Article № 1.

219. Widespread seasonal gene expression reveals annual differences in human immunity and physiology / X. Dopico, M. Evangelou, R. Ferreira, [et al.] // *Nature communications*. – 2015. – Vol. 6. – Article № 7000.

220. Xiong, S. Human Immune System / S. Xiong, W. Xu // *Comprehensive Biomedical Physics* / ed. by Anders Brahmé. – Elsevier, Amsterdam, 2014. – P. 91-114.

221. Yang, H. Monoclonal antibodies that identify the CD3 molecules expressed specifically at the surface of porcine  $\gamma\delta$ -T cells / H. Yang, R. M. Parkhouse, T. Wileman // *Immunology*. – 2005. – Vol. 115.2. – P. 189-196.

222. Yoshino, Y. Exposure to low temperatures suppresses the production of B-cell activating factor via TLR3 in BEAS-2B cells / Y. Yoshino, A. Yamamoto, K. Misu, [et al.] // *Biochem Biophys Rep*. – 2020 – Vol. 24. – P. 1008-1009.

223. Zhang, N. The role of apoptosis in the development and function of T lymphocytes / N. Zhang, H. Hartig, I. Dzhagalov [et al.] // *Cell Res*. – 2005. – Vol. 15. – P. 749-769.

224. Zhao, J. The biological effects of individual-level PM<sub>2.5</sub> exposure on systemic immunity and inflammatory response in traffic policemen / J. Zhao, Z. Gao, Z. Tian, [et al.] // *Occupational and Environmental Medicine*. – 2013. – Vol. 70(6). – P. 426-431.

225. Zhuang, Y. Dynamic monitoring of monocyte HLA-DR expression for the diagnosis, prognosis, and prediction of sepsis / Y. Zhuang, H. Peng, Y. Chen, [et al.] // *Frontiers in Bioscience-Landmark*. – 2017. – Vol. 22(8). – P. 1344-1354.