

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



На правах рукописи

Пашинская Ксения Олеговна

**ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫХ
БЕЛКОВ КРОВИ У ЖЕНЩИН ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ
В УСЛОВИЯХ ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА И АРКТИКИ**

1.5.5 – Физиология человека и животных

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата биологических наук

Научный руководитель
кандидат биологических наук
Самодова Анна Васильевна

Архангельск, 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1 Адаптация организма человека к природным условиям северных и арктических территорий.....	14
1.2 Роль белков крови в адаптационных реакциях человека к условиям Севера и Арктики	22
1.3 Изменение состава белков крови человека при воздействии факторов северных и арктических территорий.....	30
ГЛАВА 2 ОРГАНИЗАЦИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	34
2.1 Организации исследования.	34
2.2. Методы исследования.....	39
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	48
3.1 ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ БЕЛКОВ КРОВИ В РЕГУЛЯЦИИ ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА У ЖЕНЩИН, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ЕВРОПЕЙСКОМ СЕВЕРЕ.....	48
3.1.1 Состояние клеточного и гуморального компонентов иммунной системы у женщин Архангельской области	48
3.1.2 Функциональные особенности гаптоглобина, трансферрина, иммуноглобулинов и липопротеидов у женщин Архангельской области.....	50
3.1.3 Результаты корреляционного и факторного анализа взаимосвязи белков крови с клеточными и гуморальными компонентами иммунной системы у женщин Архангельской области	64
3.2 ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ БЕЛКОВ КРОВИ В РЕГУЛЯЦИИ ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА У ЖЕНЩИН, ПРОЖИВАЮЩИХ НА АРКТИЧЕСКОЙ ТЕРРИТОРИИ.....	68
3.2.1 Состояние клеточного и гуморального компонентов иммунной системы у женщин Мурманской области	68
3.2.2 Функциональные особенности гаптоглобина, трансферрина, иммуноглобулинов и липопротеидов у женщин Мурманской области.....	72

3.2.3 Результаты корреляционного и факторного анализа взаимосвязи белков крови с клеточными и гуморальными компонентами иммунной системы у женщин Мурманской области	94
3.3 ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ БЕЛКОВ КРОВИ В РЕГУЛЯЦИИ ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА У ЖЕНЩИН, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ АРХИПЕЛАГА ШПИЦБЕРГЕН.....	99
3.3.1 Состояние клеточного и гуморального компонентов иммунной системы у женщин архипелага Шпицберген.....	99
3.3.2 Функциональные особенности гаптоглобина, трансферрина, иммуноглобулинов у женщин архипелага Шпицберген.....	104
3.3.3 Результаты корреляционного и факторного анализа взаимосвязи белков крови с клеточными и гуморальными компонентами иммунной системы у женщин архипелага Шпицберген.....	112
3.4 КРИТЕРИИ РИСКА СРЫВА АДАПТАЦИОННЫХ ПЕРЕСТРОЕК У ЖЕНЩИН УМСТВЕННОГО ТРУДА ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ НА СЕВЕРНЫХ И АРКТИЧЕСКИХ ТЕРРИТОРИЯХ....	114
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	121
ВЫВОДЫ	124
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	125
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	126
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	128
ПРИЛОЖЕНИЕ	153

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Сохранение и укрепление здоровья женщин зрелого возраста является значимой задачей в рамках реализации нацпроектов «Продолжительная активная жизнь», «Новые технологии сбережения здоровья». На функциональное состояние женщин, проживающих на северных и арктических территориях, влияют факторы среды обитания, социальной среды и трудовой деятельности (Казначеев В.П., 1980, 2003; Кривошеков С.Г. с соавт., 2004; Борисова Д.С. с соавт., 2022). У женщин, занятых умственным трудом и проживающих в условиях Севера и Арктики, изменение физиологических функций и состояние регуляторных систем организма менее изучено, по сравнению с работниками нефтедобывающих и других производств (Гришанов С.А. с соавт., 2009; Сюрин С.А., 2019).

Адаптация к климатогеографическим условиям Севера и Арктики связана с напряжением регуляторных механизмов, обеспечивающих сохранение гомеостаза организма человека (Бойко Е.Р., 2005; Добродеева Л.К. с соавт., 2014;). Изменение нейро-иммунно-гормональной регуляции физиологических функций организма формирует «циркумполярный гипоксический синдром», «синдром полярного напряжения», «полярный метаболический тип» (Казначеев В.П., 2003; Бойко Е.Р., 2005; Черешнев В.А. с соавт., 2005; Агаджанян А.Н. с соавт., 2006; Агаджанян Н.А. с соавт., 2010; Кылбанова Е.С. с соавт., 2020).

Развитие компенсаторных физиологических реакций в условиях Севера и Арктики обусловлено, в основном, воздействием низких температур, контрастной фотопериодики и развитием северной гипоксии (Ким Л.Б., 2015; Нагибович О.А. с соавт., 2016; Литовченко О.Г. с соавт., 2024). Комплексное воздействие природных факторов на организм человека в условиях Севера и Арктики обуславливает развитие компенсаторно-приспособительных реакций с повышенными требованиями к функциональным системам организма человека, в том числе иммунной системе человека (Чащин В.П. с соавт., 2014; Черешнев В.А. с соавт., 2017; Литовченко О.Г. с соавт., 2022).

Истощение резервных возможностей организма у женщин, проживающих на северных и арктических территориях, сопровождается нарушением гомеостатических процессов и выражается в функциональных особенностях регуляторных систем организма (Щеголева Л.С., 2010; Борисова Д.С. с соавт., 2022; Добродеева Л.К. с соавт., 2024). Напряжение иммунных процессов обуславливает развитие иммуносупрессии, которая нивелируется компенсаторными механизмами (Смирнова О.Е. с соавт., 2018), включая увеличение активности белков крови, обладающими иммунорегуляторными свойствами.

В определении функционального состояния организма и его адаптационных возможностей принципиально важно исследование белков крови наряду с оценкой состояния регуляторных систем организма, в том числе иммунной системы. Так, при развитии северной тканевой гипоксии, интенсификации эритропоэза, структурно-функциональных изменениях эритроцитов важен гаптоглобин, реализующий антиоксидантную и иммуномодулирующую функции. В условиях Севера и Арктики поддержание эффективности эритропоэза и метаболической активации иммунокомпетентных клеток обеспечивается трансферрином. Иммуноглобулины в рамках целостного организма участвуют в гомеостатических, межмолекулярных и межклеточных взаимодействиях. Изменение в липидтранспортной системе направлено на обеспечение энергетических затрат адаптационных перестроек (Севостьянова Е.В., 2013; Добродеева Л.К. с соавт., 2014; Нарыжный С.Н. с соавт., 2021; Патракеева В.П. с соавт., 2022; Gulec G.U. et al., 2022).

С указанных позиций определение содержания гаптоглобина, трансферрина, иммуноглобулинов, липопротеидов и выявление их роли в регуляции иммунного гомеостаза у женщин зрелого возраста, занятых умственным трудом и проживающих в условиях северных и арктических территорий, является актуальным. Количественно-качественное определение белков позволит выявить новые биомаркеры для ранней диагностики истощения резервных возможностей организма и получить новые данные о функциональных особенностях белков

крови в регуляции иммунного гомеостаза у женщин, проживающих в специфических условиях Севера и Арктики, что практически не исследовано.

Степень разработанности темы исследования. Взаимодействие иммунной системы и системы крови способствует адаптации, поддержанию гомеостаза человека в различных условиях среды обитания (Добродеева Л.К., 2001; Черешнев В.А., 2000; Черешнев В.А. с соавтр., 2005; Юшков Б.Г., 2006). Под влиянием комплекса природных факторов северных и арктических территорий формируется напряжение иммунных механизмов (Добродеева Л.К. с соавт., 2014).

У населения северных и арктических территорий установлено изменение содержания белков крови со снижением концентрации альбуминов и повышением уровней β -, γ -глобулинов (Добродеева Л.К. с соавт., 2004; Бойко Е.Р., 2005; Старцева О.Н. с соавт., 2007; Олесова Л.Д. с соавт., 2019). Гаптоглобин, трансферрин, липопротеиды, иммуноглобулины имеют важное значение в обеспечении физиологических адаптационных реакций в условиях Севера и Арктики, связанных с эритропоезом, обменом железа, метаболизмом и иммунным гомеостазом (Бойко Е.Р., 2005; Панин Л.Е., 2010; Добродеева Л.К. с соавт., 2014; Аллилуев И.А., 2014; Cronin J.F. et al., 2019; Нарыжный С.Н. с соавт., 2021). Установлено, что белки крови выполняют иммуномодулирующие функции (Arredouani M. et al., 2003; Добродеева Л.К. с соавт., 2014; Covarrubias R. et al., 2014; Larbi A. et al., 2014; Kubagawa H. et al. 2019).

Гаптоглобин, трансферрин, апоА-I относятся к числу белков-маркеров исследования нарушений репродуктивного здоровья женщин (Berkova N. et al. 2001; Сазонова Г.Н., 2019; Anji L. et al., 2020). Осложнение беременности сопровождается дефицитом железа, гемолизом эритроцитов, нарушением метаболизма, аутоиммунной реакцией (Медведев Б.И. с соавт., 2008).

Данные исследования не определяют взаимосвязь иммунорегуляторных белков крови с клеточными и гуморальными компонентами иммунной системы у женщин зрелого возраста, проживающих в условиях Севера и Арктики. Понимание функциональных особенностей белков крови в регуляции иммунного гомеостаза

важно для разработки стратегий поддержания и сохранения здоровья женщин, проживающих на северных и арктических территориях Российской Федерации.

Цель исследования: выявить функциональные особенности белков крови гаптоглобина, трансферрина, иммуноглобулинов, лигандов липопротеидов в регуляции иммунного гомеостаза у женщин зрелого возраста, постоянно проживающих в специфических условиях Севера и Арктики.

Задачи исследования:

1. Определить концентрации белков крови трансферрина, гаптоглобина, иммуноглобулинов, липопротеидов у практически здоровых женщин зрелого возраста, проживающих на территориях Архангельской, Мурманской областей и архипелага Шпицберген.

2. Выявить функциональные особенности иммунорегуляторных белков и липопротеидов у женщин зрелого возраста, проживающих в Архангельской, Мурманской областях и архипелаге Шпицберген.

3. Определить адаптивно-компенсаторные изменения концентрации иммуноглобулинов у женщин зрелого возраста, проживающих на разных северных и арктических территориях.

4. Определить критерии риска срыва адаптационных реакций по параметрам иммунного гомеостаза у женщин зрелого возраста, занятых умственным трудом и проживающих в условиях Европейского Севера и Арктики.

Научная новизна исследования. Впервые определен количественно-качественный состав белков крови трансферрина, гаптоглобина, иммуноглобулинов, липопротеидов и их функциональные особенности у женщин умственного труда зрелого возраста, проживающих в условиях Европейского Севера и Арктики.

У 31-36 % женщин Европейского Севера (Архангельская область) относительно референсного предела содержания установлено значительное в 1,7-3,8 раза повышение уровня трансферрина и снижение содержания IgA.

У 43-70 % женщин Арктики (Мурманская область) выявлено значительное в 2,2-3,6 раза повышение концентраций гаптоглобина, IgM, IgA и снижение уровня IgG.

У 24-58 % женщин архипелага Шпицберген определено значительное в 1,8-3,4 раза повышение концентраций трансферрина, IgM и снижение содержания IgG и IgA.

У 21-56 % женщин, проживающих на Европейском Севере и Арктике, установлено выраженное в 1,4-1,6 раза снижение содержания структурных апопротеинов апоВ ЛПНП и апоА-I ЛПВП.

Выявлено, что у женщин умственного труда зрелого возраста, проживающих на северных и арктических территориях, повышенные концентрации трансферрина относительно референсного предела ассоциированы со снижением содержания активированных Т-лимфоцитов с мембранным рецептором к трансферрину (CD71⁺) и повышением концентраций свободного рецептора к трансферрину (sCD71), что свидетельствует о сокращении резервных возможностей активизации иммунной системы при формировании тканевой гипоксии.

Доказано, что у жительниц Арктики относительно референсного предела высокие концентрации гаптоглобина ассоциированы с увеличением уровня агрегации эритроцитов и активизацией лимфоцитов, повышением концентраций компонентов внеклеточного пула рецепторов.

Выявлено, что у женщин, проживающих в условиях Севера и Арктики, синтез иммуноглобулинов выражен преимущественно IgM при более низкой концентрации IgA и IgG на фоне снижения уровней зрелых Т-лимфоцитов (CD3⁺), Т-лимфоцитов с рецептором к трансферрину (CD71⁺).

Установлено, что для женщин, проживающих на северных и арктических территориях, дефицит структурных лигандов апоВ и апоА-I свидетельствует о начальных этапах нарушения липидного обмена. У женщин в условиях Арктики срыв адаптации проявляется дисрегуляцией иммунного ответа при одновременном повышении концентраций натуральных киллеров CD3⁺CD16⁺ более $0,8 \times 10^9$ кл/л и снижении уровня содержания ЛПВП менее 0,8 ммоль/л, апоА-I менее 100 мг/дл

(Патент № 2810808С1 РФ, МПК G01N 33/92, А61В 5/00. «Способ прогнозирования риска срыва адаптации у людей, работающих в неблагоприятных климатических условиях Арктики»).

Теоретическая и практическая значимость: Адаптивно-компенсаторные изменения концентрации белков крови у женщин зрелого возраста, занятых умственным трудом и проживающих в условиях Севера и Арктики, дополняют современные представления в области экологической физиологии и углубляют знания о функциональных особенностях белков крови гаптоглобина, трансферрина, иммуноглобулинов, лигандов липопротеидов в регуляции иммунного гомеостаза. Полученные эмпирические данные об активности белков-регуляторов у женщин зрелого возраста во взаимосвязи с параметрами, характеризующими иммунный гомеостаз, углубляют знания о приспособительных процессах у населения северных и арктических территорий при воздействии на организм комплекса климатогеографических факторов.

Практическая значимость диссертационного исследования заключается в том, что полученные результаты явились базой для обоснования критериев риска, прогноза нарушения иммунорегуляторной функции (Патент № 2810808С1 РФ, МПК G01N 33/92, А61В 5/00. «Способ прогнозирования риска срыва адаптации у людей, работающих в неблагоприятных климатических условиях Арктики»).

Результаты исследования используются в научно-образовательном процессе на кафедре биологии человека и биотехнических систем ФГАОУ ВО «Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова» в ходе реализации дисциплин: «Клиническая лабораторная диагностика», «Биофизические основы живых систем» для направления подготовки 30.05.02 Медицинская биофизика, 12.03.04 Биотехнические системы (профиль Инженерное дело в медико-биологической практике).

Методология и методы исследования базируются на концепциях физиологической адаптации организма к факторам внешней среды (Авцын А.П., Агаджанян Н.А., Баевский Г.М., Казначеев В.П., Кривошеков С.Г.), в том числе закономерностях адаптивных процессов в обеспечении иммунного гомеостаза

(Добродеева Л.К., Черешнев В.А., Щёголева Л.С.), иммунологической регуляции физиологических функций (Юшков Б.Г., Сашенков С.Л.), формирования северного адаптивного метаболического типа (Панин Л.Е., Бойко Р.Е.).

Легитимность исследования подтверждена этическим комитетом ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН (протокол б/н от 27.12.2017). Исследовательский проект полностью соответствует этическим принципам, изложенным в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 2013 г. и может быть реализован в представленном виде.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Концентрации иммунорегуляторных белков крови у практически здоровых женщин зрелого возраста, занятых умственным трудом, обусловлены особенностями природно-климатических условий проживания.
2. Иммунорегуляторные белки и липопротеиды крови влияют на содержание иммунокомпетентных клеток, уровни цитокинов и внеклеточного пула рецепторов у женщин зрелого возраста, проживающих на северных и арктических территориях.
3. Критерием риска срыва иммунорегуляторной функции у женщин зрелого возраста, занятых умственным трудом и проживающих в условиях Европейского Севера и Арктики, является недостаточность уровня структурного апоА-I-лиганда и повышение активности натуральных киллеров.

Степень достоверности. Достоверность и обоснованность результатов обеспечивается использованием инструментальных методов и современного оборудования в исследовании крови, соответствующих поставленной в работе цели и задачам, а также репрезентативностью комплексного обследования женщин зрелого возраста, проживающих в условиях Европейского Севера и Арктики. Выбор статистических методов обработки данных исследования основывался на характере их распределения и размерах выборки.

Апробация результатов. Основные результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на I Международной молодежной научно-практической конференции «Арктические исследования: от экстенсивного

освоения к комплексному развитию», секция «Медико-биологические проблемы и адаптация человека в Арктике» (Архангельск, 2018); Международной конференции «Биомониторинг в Арктике» (Архангельск, 2020); XXVIII Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов - 2021», секция «Биология», подсекция «Физиология человека и животных» (Москва, 2021); Международном молодежном форуме «Неделя науки 2021», секция «Фундаментальное и медико-биологическое направление» (Ставрополь, 2021); IX Международной научно-практической конференции «Инновации в спорте туризме и образовании icISTIS-2024», секция «Физиология, спортивная медицина и реабилитация» (Челябинск, 2024); VII Всероссийской научной конференции с международным участием «Экологические проблемы северных регионов и пути их решения», секция «Человек в условиях Крайнего Севера: медицинские и физиологические аспекты» (Апатиты, 2019); XV Всероссийской научной конференции с международным участием «Комплексные исследования природы Шпицбергена и прилегающего шельфа» (Апатиты, 2020); Всероссийской конференции с международным участием «Глобальные проблемы Арктики и Антарктики», (Архангельск, 2020); Всероссийской конференции с международным участием «II Лавёровские чтения – Арктика: актуальные проблемы и вызовы», (Архангельск, 2023); Всероссийской конференции с международным участием «III Юдахинские чтения», секция «Сохранение здоровья и адаптация человека в условиях изменяющегося климата Арктической зоны» (Архангельск, 2024); II Всероссийской научно-практической конференции «Медико-биологические проблемы в Арктике», секция «Проблемы адаптации и дезадаптации человека в экстремальных условиях Арктики» (Апатиты, 2023); Конференции по сбережению здоровья человека в Арктике (Архангельск, 2022).

Связь с планом научно-исследовательских работ. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с комплексным планом НИР 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) «Роль внеклеточного пула молекул адгезии и коротких пептидов в формировании и исходе адаптивных реакций человека на изменение светового режима» (№ АААА-А17-117033010123-0); «Механизмы взаимодействия системных и местных иммунных реакций у лиц, работающих в условиях Арктики (пос. Баренцбург арх. Шпицберген, пос. Ревда и Ловозеро Мурманской области)» (№ гос. регистрации темы 122011800217-9).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности: диссертация соответствует паспорту специальности 1.5.5 – Физиология человека и животных (биологические науки). В частности направлениям исследований: п.1. Изучение закономерностей и механизмов поддержания постоянства внутренней среды организма; п. 3. Исследование закономерностей функционирования основных систем организма (нервной, иммунной, сенсорной, двигательной, крови, кровообращения, лимфообращения, дыхания, выделения, пищеварения, размножения, внутренней секреции и др.); п. 8. Изучение физиологических механизмов адаптации человека к различным географическим, экологическим, трудовым и социальным условиям.

Личный вклад автора: Автором определена проблема, поставлена цель и задачи, разработан дизайн исследования. Освоены методы исследования и произведен сбор материала, в том числе в ходе экспедиционных работ в Арктической зоне России. Самостоятельно осуществлена работа по определению комплекса параметров системы крови (подсчет лейкоцитарной формулы, количественное определение субпопуляций лимфоцитов, определение концентраций цитокинов и белков крови). Составлена база данных, осуществлена статистическая обработка, проанализирована современная отечественная и зарубежная литература, написаны текст диссертации, статьи в научные журналы, тезисы для участия в научных конференциях, получены свидетельства о регистрации базы данных и патент на изобретение.

Публикации: По материалам диссертационного исследования опубликовано 22 печатные работы, в том числе 6 статей в ведущих рецензируемых журналах из перечня ВАК, 6 статей в изданиях, индексируемых в международных базах данных

Scopus и Web of Science Core Collection. В сборниках материалов международных, всероссийских, региональных научных и научно-практических конференций опубликовано 10 печатных работ. Зарегистрировано 3 объекта интеллектуальной деятельности: 1 патент на изобретение и 2 базы данных.

Структура и объем диссертации. В состав диссертации входят разделы: Введение; Обзор литературы; Организация и методы исследования; Результаты исследования и их обсуждение, Заключение; Выводы; Практические рекомендации; Список сокращений и условных обозначений; Список литературы; Приложение. Общий объем диссертации составляет 157 страниц, содержит 53 таблицы, 28 рисунков. Список литературы включает 230 источников, из них 55 на иностранном языке.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Адаптация организма человека к природным условиям северных и арктических территорий

Воздействие комплекса природных факторов среды обитания (низких температур, холодного воздуха, дефицита тепла и инсоляции, напряженности иономагнитного поля, резко выраженной смены фотопериодики, высокой влажности) может оказывать неблагоприятное влияние на физиологические функции человека, его жизнедеятельность и трудовую деятельность (Панин Л.Е., 2010; Хаснулин В.И. с соавт, 2012; Добродеева Л.К. с соавт., 2014; Черешнев В.А. с соавт., 2017) (таблица 1).

Таблица 1 - Характеристика природных факторов северных и арктических территорий на примере Архангельской, Мурманской областей и арх. Шпицберген

Параметры	Архангельская область	Мурманская область	архипелаг Шпицберген
Климатический пояс	Умеренный пояс	Субарктический пояс	Арктический пояс
Природные условия территории	Условно-неблагоприятные	Неблагоприятные	Абсолютно-неблагоприятные
Период полярной ночи	с 20 декабря по 22 декабря	с 9 декабря по 2 января	с 28 октября по 14 февраля
Световой день в период полярной ночи	3 часа 54 мин.	0 ч. 00 мин.	0 ч. 00 мин.
Период полярного дня	20 июня	с 26 мая по 16 июля	с 20 апреля по 22 августа
Световой день в период полярного дня	21 час 32 мин.	24 часа 00 мин.	24 часа 00 мин.
Период с температурой воздуха ниже 0°C	165-197 дней	180-210 дней	240-300 дней
Период с температурой воздуха выше 0°C	168-200 дней	60-120 дней	60-90 дней
Период с температурой -30 °C	2-5 дней	5 дней и более	-11,3 °C
Период недостатка УФ-радиации	с ноября по февраль	с ноября по февраль	с октября по март
Период с влажностью 80 % и более	от 140- 235 дней	165 дней	360 дней
Период с влажностью 30 % и менее	весенне-летний период	летний период	—
Среднее значение кислорода в воздухе	314 г/м ³	303 г/м ³	231 г/м ³

Архангельская область входит в состав Европейского Севера, Мурманская область находится за полярным кругом в Арктической зоне Российской Федерации, а архипелаг Шпицберген относится к Арктике северной полярной области Земли (Селин В.С. с соавт., 2011; Мартынов В.Л. с соавт., 2018). В связи с потеплением климата произошло сокращение территорий с абсолютно неблагоприятными условиями в северных и арктических регионах и расширение очень неблагоприятной, неблагоприятной, условно неблагоприятной зон со смещением их южных границ к северу (Виноградова В.В., 2021).

К специфическим природным факторам северных и арктических территорий относятся низкие температуры, контрастность фотопериодизма, перепады парциального давления, кислородная недостаточность и разреженность воздуха (Добродеева Л.К., 2001; Бойко Е.Р., 2005; Литовченко О.Г., 2011; Петров В.Н., 2015; Лугова Е.А. с соавт., 2023).

Комплексное воздействие природных факторов северных и арктических территорий предъявляет повышенные требования к сохранению гомеостаза человека с развитием компенсаторно-приспособительных реакций, формированием целесообразного уровня жизнеобеспечения и отображается в изменении гематологических показателей (Черешнев В.А., 2000; Черешнев В.А. с соавт., 2004; Добродеева Л.К. с соавт., 2014). Человек находится в динамическом равновесии со средой, процесс адаптации осуществляется постоянно (Попова Т.В., 2010; Айзман Р.И., 2017; Борисова Н.В. с соавт., 2023).

В организме человека в условиях Севера и Арктики происходит изменение обмена веществ, нейро-иммунно-гормональной регуляции, физиологических функций организма и формируется «циркумпольный гипоксический синдром», «синдром полярного напряжения», «полярный метаболический тип» (Казначеев В.П., 2003; Бойко Е.Р., 2005; Панин Л.Е., 2010; Хаснулин В.И. с соавт., 2012; Солонин Ю.Г. с соавт., 2017).

Ответная реакция организма на развитие гипоксии высоких широт происходит с участием кардиореспираторной системы, нейрогормональной регуляции и проявляется в изменении метаболизма, биоэнергетических процессов.

Регуляторные механизмы кардиореспираторной системы, системы крови и иммунитета направлены на сохранение кислородно-энергетического гомеостаза человека (Соловьев В.С. с соавт., 2016). Формирование адаптивных реакций системы крови зависит от состояния гемопозиндуцирующего микроокружения (Черешнев В.А. с соавт., 2004; Юшков Б.Г. с соавт., 2007; Сашенков С.Л. с соавт., 2014).

Основным фактором северных и арктических территорий являются низкие температуры, влияющие на теплообмен, дыхательную, сердечно-сосудистую системы и метаболизм человека (Ленчер О.С., 2015; Литовченко О.Г. с соавт., 2024). Фотопериодика влияет на биологические ритмы, которые служат механизмом регуляции физиологических процессов в организме человека (Колупаев В.А. с соавт., 2012).

Физиологическая перестройка дыхания при низких температурах направлена на защиту респираторных отделов от холода, уменьшение теплотерь с дыханием и повышение газообмена (Литовченко О.Г., 2011; Гудков А.Б. с соавт., 2012; Бочаров М.И., 2015). При низкой температуре воздуха происходит сужение просвета в бронхах и бронхиолах, ограничение дыхательного объема со снижением объема вдыхаемого воздуха. У жителей северных и арктических территорий необходимый уровень потребления кислорода обеспечивается за счет легочной вентиляции при учащении дыхания на фоне уменьшения его глубины. При длительном воздействии низких температур дыхательный объем увеличивается за счет увеличения функциональной ёмкости легких в результате раскрытия резервных ацинусов (Шишкин Г.С. с соавт., 2013; Елисеев Д.Н., 2018; Литовченко О.Г. с соавт., 2024).

Северная тканевая гипоксия характеризуется перестройками на всех этапах доставки O_2 . Определенная степень функциональной гипоксии связана с затруднением извлечения кислорода из низкотемпературного воздуха. Нарушение диффузии кислорода и углекислого газа через альвеолярно-капиллярную мембрану легких обуславливает снижение содержания O_2 в артериальной крови (гипоксемия)

(Новиков В.Е. с соавт., 2002; Нагибович О.А. с соавт., 2016; Dobrodeeva L.K. et al., 2021).

В период полярной ночи улучшение потока воздуха в бронхах крупного и среднего калибра обуславливает снижение энтрозатрат усиленной работы аппарата внешнего дыхания. Ухудшение газообменной функции легких у жителей высоких широт обуславливает развитие адаптационных изменений, направленных на увеличение площади газообмена легких с увеличением размеров альвеол и образованием новых капилляров в альвеолярных стенках. Повышение легочного газообмена, увеличение жизненной емкости легких обусловлено преобладанием симпатической активности в зимний период с низкими температурами и минимальной продолжительностью светового дня (Иванова Е.Г., 2010; Шишкин Г.С. с соавт., 2013; Губкина Л.В. с соавт., 2021; Литовченко О.Г. с соавт., 2024). Неблагоприятные климатические особенности Севера и Арктики ассоциируются с развитием респираторных симптомов (Борисова Е.П. с соавт., 2019).

Одновременно с системой дыхания при воздействии низких температур и снижении содержания кислорода в воздухе активируется сердечно-сосудистая система. При воздействии холода реакции организма регулируются балансом симпатикоадреналовой и парасимпатической систем. Характерной реакцией сердечно-сосудистой системы на холод является спазм периферических сосудов, обусловленный эффектами симпатических нервов и катехоламинов, ограничивая теплопотерю организмом. При воздействии холодого фактора повышение симпатического тонуса обуславливает увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС), показателей систолического и диастолического давления (САД, ДАД), развитие гипертрофии отделов сердца. При адаптации к холоду происходит сдвиг вегетативной активности с симпатической на парасимпатическую (Зенько М.Ю. с соавт., 2022; Литовченко О.Г. с соавт., 2024), что свидетельствует о холодоустойчивости (Аверьянова И.В., 2021).

У жителей северных и арктических территорий изменения в сердечно-сосудистой системе направлены на сохранение кислородного гомеостаза, обеспечение эффективности транспорта O_2 . При развитии северной гипоксии

преобладание симпатического отдела над парасимпатическим приводит к повышению сердечного выброса, минутного объема, артериального давления крови и перераспределению крови со снабжением тканей наиболее нуждающихся в кислороде (Нагибович О.А. с соавт., 2016). Нормотонический тип вегетативной регуляции свидетельствует об высоких адаптивных возможностях организма (Степанова Г.К. с соавт., 2003). Улучшение оксигенации крови происходит под влиянием физической активности. Активация функциональной активности красной крови связана с повышением двигательной активности (Исаева Е.Е. с соавт., 2022, 2023). В условиях Севера и Арктики необходимо поддерживать двигательную активность для повышения адаптационных возможностей организма.

Реакция сердечно-сосудистой системы на изменение длительности светового дня направлена на поддержание функционального состояния в определенных условиях среды. В период полярного дня характерно преобладание тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы, в зимний период отмечается постепенный переход к реакциям парасимпатических влияний.

Кислородотранспортная функция крови чувствительна к действию низких температур. Под влиянием низких температур у жителей северных и арктических территорий изменение в системе крови связано с увеличением гематокрита, уменьшением доли жидкой части периферической крови и повышением вязкости крови (Фролова О.В. с соавт., 2004). В условиях Севера и Арктики увеличение гематокритной величины происходит за счет повышения объема эритроцитов со снижением средней концентрации гемоглобина в красных клетках крови (Дегтева Г.Н., 2004; Дегтева Г.Н. с соавт., 2005). При увеличении вязкости крови эритроциты более подвержены агрегации из-за повышенной микровязкости мембран, что приводит к ухудшению снабжения тканей кислородом в результате снижения диффузии O_2 (Марачев А.Г., 1983; Buchwald H. et al., 2000; Громов А.А. с соавт., 2019; Dobrodeeva L.K. et al., 2021).

Ответная реакция на развитие гипоксии происходит с участием кардиореспираторной системы, нейрогормональной регуляции и проявляется в

изменении метаболизма, биоэнергетических процессов (Величковский Б.Т., 2013; Нагибович О.А. с соавт., 2016; Dobrodeeva L.K. et al., 2021). Обеспеченность организма кислородом регулируется системой эритрона. В условиях кислородной недостаточности происходит активация индуцируемого гипоксией фактора HIF, обеспечивая физиологический механизм адаптации к недостатку O_2 за счет увеличения продукции эритропоэтина с последующей интенсификацией эритропоэза. У жителей северных и арктических территорий увеличивается интенсивность эритропоэза, общее количество и средний объем эритроцитов, при этом средняя продолжительность жизни эритроцитов уменьшается, происходит изменение формы и конфигурации эритроцитов (Кривошеков С.Г. с соавт., 2004; Фролова О.В. с соавт., 2006; Голубева Е.К., 2011). Эритроцитарная неоднородность обусловлена различием клеток по гемоглобиновому профилю и разной степенью насыщения гемоглобином (Юшков Б.Г. с соавт., 2021).

При низких температурах у человека увеличивается интенсивность метаболических процессов и теплообразования под влиянием симпатической системы, адреналина, норадреналина и тиреоидных гормонов. Теплообразование за счет сократительной активности мышц сопровождается увеличением потребления кислорода и энергетических субстратов. В качестве энергетических субстратов выступает бурая жировая ткань. Таким образом, при воздействии холода происходит активация сократительного и несократительного термогенеза (Verges S. et al., 2010; Saltykova M.M., 2017; Tsibulnikov S. et al., 2020). Снижение теплоотдачи в условиях Севера характерно для специфических черт конституции: с высокой плотностью тела, развитой костно-мышечной массой (Борисова Н.В. с соавт., 2023).

Энергообеспечение адаптационных реакций к низким температурам при повышении энергетических потребностей организма реализуется за счет активации липидного обмена (Бойко Е.Р., 2005; Нагорнев С.Н. с соавт., 2019). «Северный тип метаболизма» обеспечивает целесообразный уровень гомеостаза. В организме человека устанавливается соотношение между липопротеидами низкой плотности (ЛПНП), транспортирующими в своем составе жирные кислоты для построения

клеточных мембран, синтеза АТФ, эйкозаноидов и липопротеидами высокой плотности (ЛПВП), предупреждающими избыточное накопление холестерина (Титов В.Н. с соавт., 2012, 2013).

Увеличение липолиза липопротеидов при повышении активности липопротеидлипазы направлено на использование жирных кислот на энергетические нужды. Благоприятным типом липидного обмена у жителей северных и арктических территорий является повышенное содержание ЛПВП и низкое содержание в крови общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и ЛПНП. Функция системы транспорта липидов во многом определяется структурными белками липопротеидов - апопротеинами (апо), которые позволяют более точно оценить состояние липидного профиля (Соловьева В.А. с соавт., 2024).

В условиях Севера и Арктики повышается энергетическая потребность в жирах и белках с усилением липолиза, глюконеогенеза под влиянием гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной систем, глюкокортикоидов (ГКГ). Под влиянием ГКГ происходит изменение в белковом обмене с усилением синтеза белка в печени. Действие кортизола обеспечивает сохранение энергетических ресурсов для реализации адекватных долгосрочных реакций и мобилизацию использования белковых ресурсов для энергетического обеспечения (Аверьянова И.В. с соавт., 2024; Исаева Е.Е. с соавт., 2023)

Высокий уровень белкового синтеза занимает ключевое положение перехода срочных адаптационных реакций организма в полноценное развитие долговременной адаптации к условиям северных и арктических территорий. При этом более высокая активность липидного обмена с увеличением способности тканей к утилизации жиров эффективнее обеспечивает энергетические потребности адаптационных реакций, позволяя снижать расход белков на энергетические нужды (Селятицкая В.Г., 2012; Безменова И.Н., 2023).

При адаптации к холоду происходит повышение уровня T_3 и T_4 (Tsibulnikov S. et al., 2020). Состояние гипофизарно-тиреоидной системы, активность щитовидной железы, уровень тиреоидных гормонов зависит от фотопериода. Функция щитовидной железы повышается в период уменьшения

продолжительности светового дня в сочетании с действием холодового фактора (Дубинин К.Н. с соавт., 2012).

Низкие температуры влияют практически на все физиологические системы организма человека, включая иммунную систему. Иммунная система является функциональной системой гомеостатического уровня, обеспечивая адаптацию организма к изменяющимся условиям (Черешнев В.А., 2000; Черешнев В.А. с соавт., 2017).

Холодовое воздействие оказывает влияние на реакции неспецифического и специфического иммунного ответа (Гармаева Д.К. с соавт., 2019). При влиянии холода на человека происходит снижение содержания и пролиферации Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов (Castellani J.W. et al., 2002; Губкина Л.В. с соавт., 2021). Воздействие низких температур на иммунный ответ происходит через норадреналин-опосредованные пути. Норадреналин через взаимодействие с адренорецепторами увеличивает или уменьшает активность иммунных клеток в зависимости от потребностей организма. Активация иммунных функций Т-лимфоцитов приводит к снижению их способности стимулировать клеточный тип регенерации (Юшков Б.Г. с соавт., 2007; Юшков Б.Г., 2017; Vasek D. et al., 2024).

Активация иммунной системы требует значительных энергозатрат и конкурирует с другими важными физиологическими процессами. Угнетение клеточного и гуморального иммунитета происходит при избытке глюкокортикоидов, которые активируют эритропоэз и тромбопоэз (Селятицкая В.Г., 2012; Vasek D. et al., 2024).

При проживании на территории высоких широт адаптация к гипоксическому состоянию происходит за счет снижения энергозатратных процессов или изменения метаболизма клетки. При гипоксии метаболическое перепрограммирование лимфоцитов связано с перестройкой на анаэробный гликолиз, что обеспечивает адаптированность иммунокомпетентных клеток при миграции в ткани в условиях тканевой гипоксии (Савченко А.А. с соавт., 2012; Cao Y. et al., 2014; Krzywinska E. et al., 2018; Титова О.В. с соавт., 2020).

Длительная стимуляция приводит к нарушению в метаболизме лимфоцитов с невозможностью использовать гликолиз для наработки АТФ. Последующее «истощение» иммунокомпетентных клеток и нарушение функциональной активности обуславливает увеличение экспрессии ингибирующих рецепторов (Andrews L. et al., 2017; Зубаткина, О.В. с соавт., 2020). Длительное истощение резервных возможностей иммунной системы в условиях Севера проявляется в изменении показателей иммунного гомеостаза с повышенными уровнями цитотоксических, антителообразующих лимфоцитов, реакинов, иммунных комплексов и дисбалансом сывороточных иммуноглобулинов (Добродеева Л.К., 2005; Щёголева Л.С., 2010; Лютфалиева Г.Т., 2014). В период полярного дня наблюдается активизация, а в период полярной ночи угнетение иммунных механизмов (Самодова с соавт., 2018; Добродеева Л.К., 2024).

Полагаем, что частота иммунных дисбалансов отражает состояние клеточного и гуморального компонентов иммунной системы в конкретных условиях среды проживания.

1.2 Роль белков крови в адаптационных реакциях человека к условиям Севера и Арктики

Пул белков крови представлен более 1000 видов белков, которые выполняют разнообразные физиологические функции. Гаптоглобин, трансферрин, иммуноглобулины, липопроотеиды (ЛПНП, ЛПВП), апопротеины (апоВ, апоА-I) преимущественно выполняют функцию связывания с последующим транспортом, а также обладают иммунорегуляторным действием.

Для белков крови характерен полиморфизм. Изменение активности гена или модификации белка могут приводить к нарушениям в системе гомеостаза (Соловьева Ю.А. с соавт., 2019). Вариация в частоте типов гаптоглобина ассоциирована с восприимчивостью к определенным нарушениям функциональных систем организма, однако данные достаточно противоречивы. Взаимосвязь между типами трансферрина с уровнем его концентраций в крови и

железосвязывающей способностью не установлена. Определено, что высокий уровень ЛПНП, ТГ и соотношение липидных компонентов в составе ЛПВП ассоциированы с риском нарушений сердечно-сосудистой системы (Pashinskaya K.O. et al., 2024).

Гаптоглобин реализует антиоксидантную и иммунорегуляторную функции. Увеличение уровня гаптоглобина направлено на обеспечение необратимого связывания во внутрисосудистом русле свободного гемоглобина из разрушенных эритроцитов с образованием комплекса Нр-Нб, блокируя окислительного свойства гема и предотвращая потерю железа организмом (Нарыжный С.Н. с соавт., 2021; Gules G.U. et al., 2022). Повреждающее действие свободного гемоглобина проявляется перегрузкой продуктами его разрушения - железом, билирубином, порфиринами, активацией процессов свободно-радикального окисления. Осаждение железа в почечных канальцах с их повреждением происходит при превышении количества свободного гемоглобина над гемоглобинсвязывающей емкостью гаптоглобина (Цветаева Н.В. с соавт., 2010).

Для жителей высоких широт характерно повышение потребности связывания свободного гемоглобина в кровотоке на фоне усиления процесса разрушения эритроцитов при интенсификации эритропоэза. Эритрофагоцитоз происходит при нарушении функциональных свойств эритроцитов из-за их усиленного старения и окислительного повреждения. У жителей Севера усиление перекисного окисления происходит при увеличении содержания общих липидов, фосфолипидов, неэстерифицированных жирных кислот в мембранах эритроцитов и сопровождается синтезом O_2^- , который интенсивно атакует эритроцитарную мембрану. Разрушение эритроцитов в кровотоке, нарушение целостности эритроцитарной мембраны, снижение стойкости и пластичности стареющих эритроцитов сопровождается высвобождением эритроцитарной АТФ и гемоглобина. Преобладание процесса разрушения эритроцитов свидетельствует о дизадаптационном процессе (Орлов Ю.П., 2008; Голубева Е.К., 2011). Компенсаторная реакция в результате внутрисосудистого гемолиза заключается

пополнением популяции молодыми эритроцитами с повышенной способностью к деформации (Исаева Е.Е. с соавт., 2024).

Гаптоглобин участвует в регуляции иммунной реакции, связывается с мембранным рецептором CD22 В-лимфоцитов, усиливая синтез иммуноглобулинов, оказывает подавляющее действие на пролиферацию Т-лимфоцитов и выработку простагландинов. Гаптоглобин является опсонином, способным потенцировать фагоцитоз (El-Ghmati S.M. et al., 2002; Guetta J. et al., 2007; Gulec G.U. et al., 2022).

У жителей северных и арктических территорий взаимообусловленность эритропоэза и обмена железа отражается в изменении концентрации гаптоглобина и трансферрина. В условиях высоких широт происходит активация факторов, индуцируемых гипоксией - HIF, усиливая транскрипцию генов белков, участвующих в обмене железа: гаптоглобина, трансферрина, рецептора к трансферрину (TfR) для обеспечения адаптации к гипоксии (Аллилуев И.А., 2014).

Железо (Fe^{3+}) необходимо для поддержания эритропоэза, реализации иммунной реакции и основных клеточных процессов. Около 80 % плазменного Fe^{3+} возвращается в циркуляцию из макрофагов, фагоцитирующих старые эритроциты, и затем транспортируется в костный мозг для поддержания синтеза гемоглобина в созревающих эритроидных клетках. В циркуляции негемовое железо связывается и транспортируется трансферрином. Количество железа, связанного с трансферрином менее 0,1 % (от 3 до 7 мг) от общего количества железа в организме, но очень динамично и подвергается многократному суточному обороту для поддержания эритропоэза. Содержание железа в организме поддерживается за счет регуляции процессов всасывания в кишечнике, реутилизации железа из стареющих эритроцитов и депонирования (Munoz M. et al., 2009; Тарасова Е.Н. с соавт., 2012; Орлов Ю.П. с соавт., 2019).

При гипоксии происходит увеличение захвата железа из ретикуло-эндотелиальной системы организма (печень, селезенка), из депо и в результате увеличения адсорбции из кишечника, поскольку потребность в железе для поддержания эритропоэза является сильным стимулом. Равновесие системы крови

у северян сдвинуто вправо: запасы железа – трансферрин – эритрон (Марачев А.Г., 1983; Ким Л.Б., 2014).

Трансферрин совместно с церулоплазмином и тканевым ферритином формируют антиоксидантную феррокинетическую систему, нетоксический пул железа в кровотоке, защищая мембраны клеток от перекисного окисления. Трансферрин осуществляет связывание с Cu, Zn, Co, Gr, Al, однако, физиологическое значение имеет связывание Fe и Cu (Леонов В.В.с соавт., 2016).

Трансферрин участвует в процессе свертывания крови, связываясь с факторами свертывания. Кроме того, трансферрин обладает способностью образовывать комплексы с инсулином, трийодтиронином, тестостероном, пролактином, лютеинизирующим, тиреотропным гормонами с реализацией дублирующего механизма обеспечения гормонов клеткам (Alvin H.S., 2020; Tang X. et al., 2020).

Трансферрин синтезируется в печени в соответствии с количеством железа в организме. В ответ на дефицит железа повышается синтез трансферрина, при перегрузке железом - синтез снижается. Относительный дефицит железа в условиях Севера и Арктики возникает в результате интенсификации эритропоэза при развитии тканевой гипоксии. Возможно снижение содержания трансферрина при увеличении синтеза печенью других белков (Смирнова Л.А., 2013; Claise C. et al., 2022).

Железо необходимо для метаболической активации иммунокомпетентных клеток. Усиление экспрессии рецептора к трансферрину на поверхности лимфоцитов (mTfR, CD71⁺) является сигналом для активации и пролиферации (Добродеева Л.К. с соавт., 2014).

Экспрессия рецептора к трансферрину преобладает на эритроидных клетках-предшественниках. Во время созревания ретикулоцитов сбрасывание (шеддинг) рецептора к трансферрину (mTfR) обеспечивает устранение избыточного накопления Fe³⁺ и активных форм кислорода с повышением уровня растворимых форм рецептора (sTfR, sCD71), что свидетельствует об увеличении интенсивности

эритропоэза в условиях высоких широт (Cronin J.F. et al., 2019; Grzywa T.M. et al., 2021).

При проживании человека в условиях Севера и Арктики происходит активизация липидного метаболизма, обеспечивая энергообеспечение адаптационных реакций. Использование липидов в качестве энергетических субстратов характерно при воздействии на организм низких температур. У коренного населения северных территорий вследствие активизации использования липидов происходит увеличение ЛПВП. Изменение в липидном метаболизме вполне, вероятно, обусловлено активизацией индицируемого гипоксией фактора HIF. Считается, что активность HIF-2 α является основным фактором, регулирующим липидный обмен в печени и жировой ткани (Бойко Е.Р., 2005; Игнатенко Г.А. с соавт., 2023).

Мы придерживаемся мнения, что у жителей северных и арктических территорий для раннего выявления признаков нарушений липидного обмена наряду с традиционными параметрами ОХС, ТГ, ЛПНП, ЛПВП, необходимо определение содержания структурных апопротеинов апоА-I и апоВ. Нарушение образования апоВ-лиганда сказывается на способности ЛПНП взаимодействовать с рецепторами клеток, что приводит к формированию низкой биодоступности жирных кислот и повышению содержания ЛПНП, ТГ, ЭХС в циркуляции. Безлигандные ЛПНП подвержены окислительной модификации во внутрисосудистой среде с формированием афизиологичных эпитопов при денатурации апобелка и утилизируются макрофагами интимы артерий (Титов В.Н. с соавт., 2013; Соловьева В.А. с соавт., 2024).

ЛПНП обладают иммуносупрессивным действием. Показано, что ЛПНП ингибируют специфические функции лимфоцитов человека: розеткообразование и бласттрансформацию лимфоцитов, клеточный и гуморальный иммунный ответ (Доценко М. с соавт., 2015).

ЛПВП обладают иммуномодулирующей функцией. АпоА-I ЛПВП ингибирует контактно-опосредованную активацию макрофагов, продукцию ими цитокинов, факторов роста и функции активированных моноцитов крови. В составе

ЛПВП апоА-I обладает антивирусной активностью, усиливает продукцию иммуноглобулинов. АпоА-I обладает способностью связываться со стероидными и тиреоидными гормонами, ксенобиотиками и витаминами с последующим образованием транспортных комплексов (Нюка N. et al., 2001; Костина Н.Е. с соавт., 2005; Панин Л.Е. с соавт., 2012; Larbi A. et al., 2014).

В условиях гипоксии при активации HIF происходит увеличение иммуноглобулинообразования. Иммуноглобулины оказывают влияние на активность ферментов, гормонов и биологически активных веществ, извлекают из циркуляции метаболиты и функционально не активные белки крови, блокируют экспрессию молекул на клетке, создают обширную динамическую сеть, способствуя поддержанию гомеостаза организма (Добродеева Л.К. с соавт., 2006; Сергеева Е.В. с соавт., 2010; Лютфалиева Г.Т., 2011; Титова О.В. с соавт., 2020; Джалилова Д.Ш. с соавт., 2021).

IgM осуществляют преимущественно антибактериальную защиту и физиологический клиренс антигенов функционально неактивных, стареющих, апоптических клеток и окислено-модифицированных ЛПНП. IgM в основном находится в циркуляции, и очень незначительная их часть выделяется с секретами (Добродеева Л.К. с соавт., 2006, 2014).

IgG в сосудистом русле выполняют антигенную защиту, опсонизируют различные бактерии и молекулярные антигены, усиливают гуморальный иммунитет и удаление иммунных комплексов фагоцитами, в то время как более чем 70 % IgG находятся в тканях, в областях неблагополучия (Добродеева Л.К. с соавт., 2006, 2014).

IgA обладает наибольшим специфическим распознаванием антигена благодаря разнообразию изотипов (IgA1, IgA2), молекулярных форм (мономерная, димерная, полимерная) и многообразие IgA-связывающих рецепторов на иммунокомпетентных клетках. Установлена прямая взаимосвязь сорбционной способности эпителия слизистых с содержанием секреторных и сывороточных IgA (Добродеева Л.К. с соавт., 2006, 2014; Mathias A. et al., 2011).

IgE являются типичными секреторными иммуноглобулинами и появляются при длительном антигенном воздействии и развитии реакции гиперчувствительности. Через IgE-связывание макрофаги, эозинофилы и лимфоциты реализуют более высокий потенциал антителозависимых реакций (Добродеева Л.К. с соавт., 2014).

Иммуноглобулины, цитокины, хемокины, растворимые формы рецепторов иммунокомпетентных клеток входят в состав внеклеточного пула крови. Растворимые формы мембранных рецепторов (s-формы) являются эндогенными иммунорегуляторными компонентами.

L-селектин постоянно экспрессируется на поверхности нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов, способствует миграции лейкоцитов в ткани. Постоянный разрыв связей L-селектина позволяет лейкоциту «прокатываться» вдоль сосудистой стенки с возвращением в циркуляцию и образованием в умеренном количестве L-селектина в растворимой форме (Ivetic A., 2018).

Растворимая форма sApo-1/Fas клеточных рецепторов, инициирующих апоптоз (mFas, CD95), проявляет антиапоптотическое действие, конкурентно взаимодействуя с mFas, присутствующей на поверхности клеток. В свою очередь специфическое связывание с Fas-лиганд (FasL) опосредует клеточную гибель, которая связана с клеточной цитотоксичностью Т-лимфоцитов или натуральных киллеров. Следует, что sApo-1/Fas не только подавляет апоптоз клеток, несущих на своей поверхности молекулы mFas, CD95, а также индуцирует гибель клеток, несущих на своей мембране Fas-L, характерный для цитотоксических лимфоцитов. Растворимая форма FasL способна взаимодействовать с mFas (CD95) с последующей инициацией цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8⁺) (Новиков В.В. с соавт., 2007; Новиков В.В., 2022).

Растворимая форма рецептора к трансферрину (sTfR) является продуктом аутопротеолиза. Протеолитический шеддинг нередко обуславливает снижение плотности экспрессии мембранной формы на иммунокомпетентных клетках, что приводит к модуляции иммунной реакции (Добродеева Л.К. с соавт., 2014; Самодова А.В. с соавт., 2015; Карякина О.Е. с соавт., 2016).

По нашему мнению, изменение содержания белков крови, имеющих важное значение в поддержании адаптационных реакций организма, происходит при воздействии комплекса природных факторов северных и арктических территорий (таблица 2, рисунок 1).

Таблица 2 - Функции и предпосылки изменения содержания белков крови в условиях Севера и Арктики

Белок крови	Основная функция	Иммунорегуляторная функция	Предпосылки изменения
Гаптоглобин	Связывание свободного гемоглобина из разрушенных эритроцитов с образованием комплекса Нр-Нb.	Усиливает фагоцитоз и выработку антител, подавляет пролиферацию лимфоцитов и выработку простагландинов.	Активация HIF и синтеза белков участвующих в обмене железа: гаптоглобина и трансферрина.
Трансферрин	Связывание и транспорт железа для поддержания эритропоэза.	Обеспечивает транспорт железа для активации иммунокомпетентных клеток.	
Иммуноглобулины (IgM, IgG, IgA, IgE)	Антибактериальная, противовирусная защита, клиренс.	Реализация антитело-зависимых иммунных реакций.	HIF способствует поддержанию гомеостаза клеток иммунной системы.
ЛПНП (апоВ)	Энергетическое обеспечение адаптационных реакций.	Ингибируют специфические функции лимфоцитов.	Активизация липидного обмена. HIF регулирует липидный обмен.
ЛПВП (апоА-I)		Иммуномодулирующая, противовоспалительная функции.	



Рисунок 1 - Схема участия белков крови в компенсаторных реакциях в условиях Севера и Арктики

1.3 Изменение состава белков крови человека при воздействии факторов северных и арктических территорий

Изменение состава белков крови происходит при воздействии на организм человека неблагоприятных факторов, что позволяет определить биомаркеры адаптивных и дезадаптивных реакций. Концентрации белков крови у лиц, проживающих на северных и арктических территориях, зависят от длительности проживания и отражают реакцию организма к специфическим условиям. Показатели, выходящие за пределы общепринятых интервалов нормы, способны отображать эффективность адаптации или дезадаптации к условиям среды (Бойко Е.Р., 2005; Старцева О.Н. с соавт., 2007).

Результаты исследований показывают, что в условиях Севера и Арктики изменение содержания белков крови ассоциировано со снижением уровней альбуминов, повышением – β - и γ -глобулинов (таблица 3). β -глобулиновая фракция

представлена трансферрином, С3-компонентом комплемента, β -липопротеинами (ЛПОНП, ЛПНП), гемопексином. Фракция γ -глобулинов состоит из иммуноглобулинов IgM, IgG, IgA, IgE.

Таблица 3 - Состав белков крови у жителей северных и арктических территорий

Территория исследования	Контингент	Содержание белков крови у жителей северных и арктических территорий
<i>Район Крайнего Севера</i> Якутия	1422 жителя Якутии (758 коренных и 664 пришлых жителей)	Повышение содержания альбумина у пришлых по сравнению с коренными жителями Якутии. У коренных жителей Якутии снижение альбуминовой фракции сочеталось с повышением γ -глобулиновой фракции. Установлена тенденция повышения α_1 - и α_2 - глобулинов у женщин якутской национальности (Олесова Л.Д. с соавт., 2019).
<i>Район Крайнего Севера</i> Ханты-Мансийский автономный округ	1535 жителей ХМАО (582 мужчины и 953 женщины)	Изменение показателей протеинограммы нарастают по мере увеличения «северного стажа» и заключаются в снижении альбумина, выраженном повышении β - и γ -глобулинов и менее значительном - α_2 -глобулинов (Старцева О.Н. с соавт., 2007).
<i>Европейский Север</i> Ненецкий автономный округ Архангельская область	990 мужчин	Интенсификация белкового обмена наряду с активизацией липидного метаболизма (Бойко Е.Р., 2005).
<i>Европейский Север</i> Архангельская обл.	мужчины в возрасте 20-55 лет, постоянно проживающих в г. Архангельск	Более низкий уровень альбумина, церуплазмина при более высоких концентрациях трансферрина, α_2 -макроглобулина (Добродеева Л.К. с соавт., 2004).
	мужчины 20-55 лет, осуществляющие морские рейсы	Увеличение концентраций альбумина, α_2 -макроглобулина при совершении рейсов в сходных и контрастных климато-географических условиях (Добродеева Л.К. с соавт., 2004).
<i>Арктика</i> арх. Шпицберген	мужчины, работающие вахтовым методом, в течении года	Повышение α -глобулинов, γ -глобулинов и пре β -, β -, α -липопротеидов при низкой температуре воздуха -38°C (Бойко Е.Р., 2005).

Вполне вероятно, что изменение состава белков крови происходит под воздействием комплекса природных факторов. Так, снижение уровня альбумина в крови может ассоциироваться с воздействием низких температур. В условиях

подострой экстремальной гипотермии (температура воздуха -15°C , влажность 65-80 %, скорость ветра 0,5 м/с) отмечено снижение уровня общего белка за счет убыли альбуминовой фракции (Елисеев Д.Н., 2018).

В современных научных исследованиях установлено изменение состава белков крови, в том числе при воздействии на организм экстремальных факторов, в частности при длительных космических полетах, моделировании микрогравитации, воздействии выбросов металлургических производств (Зайцева Н.В. с соавт., 2016; Ларина И.М. с соавт., 2022) (таблица 4).

Таблица 4 - Состав белков крови человека в условиях экстремального воздействия

Экстремальные факторы	Состав белков крови человека
Условия орбитального полета	После длительного космического полета у космонавтов установлено увеличение содержания в крови серотрансферрина, сывороточного амилоидного белка А1, фактора комплемента В1, $\alpha 2$ -макроглобулина, гаптоглобина и уменьшение содержания фактора свертывания XIII, EGF-содержащего фибулина. Увеличение концентраций белков системы комплемента и острой фазы могут негативно сказываться на функционировании эндотелия (Ларина И.М. с соавт., 2021; Ларина О.Н. с соавт., 2023).
Условия антарктической станции «Восток»	В течение годовой экспедиции изменялся уровень белков, связанных с функциями эритроцитов и структурой их мембран в результате определенного уровня адаптации к гипоксии после повышения их концентраций в остром периоде адаптации. Завершение экспедиции сопровождалось снижением уровня белков, участвующих в метаболизме аминокислот, что указывает на уменьшение активности белкового обмена на уровне мышечной ткани, реагирующей на продолжительную гипоксию и гиподинамию (Ларина И.М. с соавт., 2022).
Модельный эксперимент «сухой иммерсии»	В ходе моделирования 7-суточной иммерсии установлено увеличение уровня $\alpha 1$ -антитринсина, $\alpha 1$ -кислого гликопротеина, церуплазмينا, $\alpha 2$ -макроглобулина, гаптоглобина в результате интенсификации их синтеза и снижение содержания апоА-I. К 21-м суткам пребывания добровольцев в сухой иммерсии показано изменение уровня 9 белков крови, связанных с процессами ангиогенеза: витронектина, фибронектина, фибриногена, транстиретина, белка S, протромбина, апоА-I, кластерина, гаптоглобина (Пастушкова Л.Х. с соавт., 2021; Ларина О.Н. с соавт., 2023).

Продолжение таблицы 4

Воздействию выбросов металлургических производств	Повышенный уровень ванадия в сыворотке крови нарушает транспорт апопротеинов, а повышенный уровень никеля сопровождается снижением гаптоглобина, активирует гемолиз эритроцитов, нарушает скорость образования комплекса гемоглобин-гаптоглобин и его последующую утилизацию (Зайцева Н.В. с соавт., 2016).
---	---

Мы придерживаемся мнения, что воздействие комплекса природных факторов северных и арктических территорий оказывает влияние на физиологические процессы, функциональное состояние человека и отображается в изменении концентраций белков крови, имеющих существенное значение в поддержании адаптационных реакций. Изучение функциональных особенностей иммунорегуляторных белков важно для ранней диагностики и прогнозирования нарушений адаптационных реакций в организме человека.

ГЛАВА 2 ОРГАНИЗАЦИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Организации исследования.

Исследование включало три этапа: организационный, научно-исследовательский, аналитико-синтетический (рисунок 3).

Этап организации исследования включал определение объекта и методов исследования, состава и объема выборки, критериев включения и исключения.

Исследование организовано и проведено на базе лаборатории регуляторных механизмов иммунитета Института физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН (г. Архангельск, Архангельской области) и в ходе экспедиционных работ на арктической территории РФ (пос. Ревда, пос. Ловозеро Мурманской области; пос. Баренцбург архипелага Шпицберген) при сотрудничестве с Научно-исследовательским центром медико-биологических проблем адаптации, Научно-исследовательской базой «Баренцбург» Кольского научного центра Российской Академии наук (НИЦ МБП КНЦ РАН) (г. Апатиты, Мурманской области).

Проводилось поперечное одномоментное обследование женщин Севера и Арктики Европейской части России в период наименьшей продолжительности светового дня (полярная ночь) на территории Архангельской и Мурманской областей и в период наибольшей продолжительности светового дня (полярный день) на территории полярного архипелага Шпицберген в виду сложности организации и проведения экспедиционных работ (таблица 5).

На территории Архангельской области на момент проведения исследования комплекс природных факторов характеризовался недостаточностью солнечной радиации в период минимальной продолжительности дня. Природные особенности Мурманской области проявлялись отсутствием солнечной радиации в период полярной ночи и преобладанием низких температур, что является предпосылками развития северной гипоксии. В условиях полярного архипелага Шпицберген воздействие природных факторов на человека обусловлено максимальной

продолжительностью светового дня, развитием северной тканевой гипоксии (таблица 5).

Таблица 5 - Характеристика природных факторов Архангельской, Мурманской областей и архипелага Шпицберген на момент проведения исследования

Фактор, ед. изм.	Архангельская обл.	Мурманская обл.	арх. Шпицберген
Период исследования	Декабрь 2017-20 г.г.	Декабрь 2017-18 г.г.	Июль-август 2017 г.
Продолжительность светового дня, час., мин.	04 часа 49 мин. – 04 часа 02 мин. наименьшая продолжительность светового дня	02 часа 21 мин. – 0 час. 00 мин. полярная ночь	24 часа 00 мин. полярный день
Средняя температура воздуха, °С	-3, -8	-8, -11	+6
Мин. температура, °С	-14, -27	-22, -26	+5
Макс. температура, °С	0, +1°	0, +1	+11
Атмосферное давление, мм рт. ст	750-766.	735-744.	744-729
Парциальное давление О ₂ , мм .рт. ст.	149,31	145,42	149,52
Весовое содержание кислорода в воздухе, г/м ³	312,42	309,52	288,98
Кол-во дней с геомагнитными возмущениями, дней	2-7	3-7	–
Скорость ветра, м/с	2,4-3,4	1,6-2,6	2,2
Влажность воздуха, %	88-92	90	75
Кол-во дней с осадками (дождь, снег), дней	4-12	8	16-17

Контингент исследования представлен женщинами зрелого, репродуктивного, трудоспособного возраста 21-55 лет (Возрастная периодизация жизненных циклов человека (1965 г.), Классификация старения репродуктивной системы женщин Stages of Reproductive Aging Workshop +10, 2011 г.), Федеральный закон «О страховых пенсиях» N 400-ФЗ (2013 г.).

Период зрелого возраста у девушек начинается с 21-22 лет, в возрасте 55 лет отмечается окончание женской репродуктивной функции. Для периода 21-55 лет характерна стабильность гематологических показателей и параметров организма

(Абумуслимов С.С. с соавт., 2018 Айзман Р.И. с соавт., 2018; Кругликова Е.В. с соавт., 2021).

При умственном труде профессиональная деятельность женщин характеризуется высокой напряженностью труда, профессиональным стрессом, гиподинамией, ненормированным графиком, неблагоприятными условиями помещений (Гришанов С.А. с соавт., 2009; Байгужин П.А., 2012; Антипова Е.И. с соавт., 2015; Nenasheva A.V. et al., 2024). Данные об отсутствии негативного влияния условий труда на состояние здоровья для женщин требуются для допуска к ряду профессий согласно законодательству, трудовому кодексу Российской Федерации (Сюрин С.А., 2019).

Перестройка физиологических процессов, состояние регуляторных систем у женщин менее изучено по сравнению с другими профессиональными группами, несмотря на то, что их трудовая деятельность также реализуется в специфических условиях Севера и Арктики. Так, в условиях северных и арктических территорий осуществляется мониторинг функционального состояния преимущественно мужчин, занятых добычей полезных ископаемых, энергетических ресурсов и работающих в вахтовом режиме при периодических медицинских осмотрах и дополнительных исследованиях (Дубинина Н.И. с соавт., 2012; Панкова Н.Б. с соавт., 2008).

Объем выборки определялся количеством лиц, добровольно принявших участие в исследовании. Исследование проводили с добровольного согласия и с соблюдением принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964 г., 2013 г.). Все участницы исследования были информированы о цели, задачах и ходе проведения исследования. На момент обследования, женщины не имели острых и обострения хронических заболеваний, заболеваний эндокринной и половой систем и жалоб на недомогание, согласно анализу медицинской документации результатов комиссии профилактических осмотров.

Критерии включения: 1. лица, родившиеся и длительно проживающие на северных и арктических территориях Европейской части РФ; 2. пол женский; 3. возраст от 21 до 55 лет; 4. занятость в сфере умственного труда; 5. добровольное

подписание формы информированного согласия; 6. отсутствие острых и обострения хронических заболеваний, заболеваний эндокринной и половой систем и жалоб на недомогание (рисунок 2).

Критерии исключения: 1. лица, проживающие на северных и арктических территориях Европейской части РФ менее 10 лет; 2. пол мужской; 3. возраст менее 21 и более 55 лет; 4. работа в условиях воздействия вредных условий предприятия; 5. отказ от участия в обследовании; 6. - наличие заболеваний и жалоб на недомогание, сказывающихся на трудоспособности (рисунок 2).



Рисунок 2 - Критерии включения и исключения

В исследовании приняло участие 557 женщин зрелого возраста от 21 года до 55 лет (средний возраст – 36,89±0,54 лет), родившихся и длительно проживающих, на территории Архангельской, Мурманской областей и арх. Шпицберген.

Все женщины на момент обследования не имели заболеваний эндокринной и половой систем, находились в различных фазах овуляторно-менструального цикла. Процент женщин репродуктивного возраста с регулярным менструальным циклом в фолликулиновой фазе составил 72,9 % (1-14 день цикла, $n = 406$), в лютеиновой фазе – 2,5 % (16-28(35) день цикла, $n = 14$) и 24,6 % женщин отмечали отсутствие менструальной функции не менее 2 лет ($n = 137$). В возрасте 20-40 лет у женщин менструальные циклы регулярные, с 40 лет продолжительность цикла сокращается перед наступлением менопаузы. Регуляции менструального цикла осуществляется гипоталамусом, гонадотропинами (Саидова Р.А., 2003).

Обследованные женщины характеризуются занятостью в сфере умственного труда: научные сотрудники, специалисты сферы школьного и дошкольного образования, а также медицинские работники (рисунок 3). Архангельская, Мурманская области по отношению к занятости женского населения характеризуются высоким спросом на работу в бюджетной сфере, как образование, здравоохранение или научная деятельность (Тоскунина В.Э. с соавт., 2013). На архипелаге Шпицберген женщины преимущественно работают в области образования, здравоохранения, науки на научно-исследовательских станциях и в сфере общественного питания несмотря на спрос труда в угледобывающей промышленности.

Дизайн исследования. Реализация научно-исследовательского этапа проходила согласно этапам лабораторного исследования, включая преаналитический, аналитический подэтапы (рисунок 3).

Женщины Архангельской области проходили обследование, обратившись в центр профессиональной диагностики «Биолам», г. Архангельск. Обследование женщин на Арктических территориях проведено в ходе экспедиционных работ. Женщины Мурманской области проходили обследование на базе больницы, входящей в состав Центра медико-биологических проблем адаптации человека в Арктике ФГБУН КНЦ РАН, г. Апатиты. Для прохождения обследования женщины архипелага Шпицберген обращались в больницу рудника Баренцбург. В рамках преаналитического подэтапа происходил забор образцов крови медицинской

сестрой с последующей пробоподготовкой биологического материала и определением параметров крови лаборантами и сотрудниками лаборатории регуляторных механизмов иммунитета Института физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН согласно должностной инструкции.

Все добровольцы были информированы о возможности использования результатов обследования сотрудниками Института физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН в научных целях с защитой конфиденциальной информации персональных данных согласно законодательству Российской Федерации.



Рисунок 3 - Схема дизайна исследования

2.2. Методы исследования.

Лабораторные, гематологические и иммунологические методы. Для проведения исследования параметров системы крови забор крови осуществлялся утром натощак с использованием одноразовых вакуумных систем с антикоагулянтом ЭДТА К2/К3 и с активатором свертывания (SiO₂).

Аналитический подэтап исследования заключался в определении комплекса параметров крови. Обследование включало определение гематологических, иммунологических параметров крови и концентрации женских половых гормонов, липидов в крови (таблица 6).

На гематологическом анализаторе XS-500i (Sysmex, Япония) в крови обследуемых определяли эритроцитарные параметры – RBC (количество эритроцитов), HGB (концентрация гемоглобина), HCT (доля объема крови, занимаемая эритроцитами), MCV (средний объем эритроцита), MCH (средний объем гемоглобина в RBC), MCHC (средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах), RDW-SD (стандартное отклонение распределения эритроцитов), RDW-CV (коэффициент вариации распределения эритроцитов); тромбоцитарные параметры – PLT (количество тромбоцитов), PDW (расчетная ширина распределение тромбоцитов), MPV (средний объем тромбоцитов), P-LCR (коэффициент крупных тромбоцитов), PCT (тромбокрит); WBC (количество лейкоцитов). Возможности гематологических анализаторов позволяют расширить спектр анализируемых показателей для оценки физиологического состояния организма (Шамратова А.Р. с соавт., 2021).

В условиях экспедиционной работы содержание лейкоцитов определяли и ручным методом подсчета клеток в камере Горяева. В пробирку, содержащей 400 мкл 3 % уксусной кислоты, подкрашенной синькой (к 3 мл ледяной уксусной кислоты добавляли 97 мл воды и краску) закапывали 20 мкл венозной крови из вакуумной одноразовой пробирки с антикоагулянтом. Перед просмотром под микроскопом полученную смесь взбалтывали. Подсчет количества лейкоцитов в камере Горяева проводили при малом увеличении без эмерсионного масла.

Цельная кровь была использована для определения количественного состава клеток гемограммы в предварительно фиксированных и окрашенных мазках крови по методу Романовского-Гимзе. При микроскопировании мазков крови с помощью лабораторного счетчика проведена 5-компонентная дифференциация лейкоцитов (лимфоциты, моноциты, нейтрофилы, эозинофилы, базофилы).

Уровень агрегации эритроцитов изучали методом микроскопии в тонких мазках крови, окрашенных по Романовскому-Гимзе, из расчета частоты встречаемости агрегированных клеток на 100 полей зрения.

Фагоцитарную активность нейтрофилов определяли с помощью тест-набора "Реакомплекс" (г. Чита, Россия). В пробирку, содержащую 100 мкл латекса добавляли 100 мкл венозной крови. После инкубации клеток крови с частицами латекса в течении 30 минут при температуре 37°C были сделаны препараты мазков, которые после фиксации окрашивали по методу Романовского-Гимзе. При микроскопировании мазков подсчитывали процент активных фагоцитов (%) и среднее фагоцитарное число на 100 нейтрофильных лейкоцитов. Результаты оценивали по выявлению процента активных фагоцитов и фагоцитарному числу (среднее количество латексных частиц, поглощённых одним нейтрофилом, на 100 клеток) (Alan H.B., 2006). Дефицит активных фагоцитов регистрировали при результате процента активных фагоцитов менее 50 %; дефицит интенсивности фагоцитоза определяли при уровне фагоцитарного числа менее 4,0 (Добродеева Л.К., 2005).

Для определения концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) применяли стандартный метод преципитации сыворотки с использованием полиэтиленгликоля 3,5 %, 4,0 %, 7,5 % (ПЭГ-6000) (Королевская Л.Б. с соавт., 2006). Реакции оценивали на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Evolis» и с помощью фотометра Multiskan MS (Labsystems, Финляндия).

Содержание фенотипов лимфоцитов у женщин Арктической территории изучали методом непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием моноклональных антител в связи с проведением исследования в сложных экспедиционных, климатогеографических условиях и методом проточной цитометрии с помощью аппарата Epics XL фирмы Beckman Coulter (США) реактивами «Immunotech a Beckman Coulter Company» (Франция) у женщин Европейского Севера (Тотоян А.А. с соавт., 1999; Новиков В.Д., 2002; Хайдуков С.В. с соавт., 2009). Независимо от метода фенотипирования лимфоцитов

полученные результаты фактически полностью соответствовали при сравнении двух методов фенотипирования лимфоцитов у женщин Европейского Севера.

Для фенотипирования лимфоцитов методом непрямой иммунопероксидазной реакции выделяли лимфоидные клетки из наложенной, разведенной крови в градиенте плотности фиколл-верографина (1,077 г/мл) с помощью центрифугирования (Войт А., 1974). Слой лимфоцитов собирали и переносили в чистую пробирку, разбавляли и центрифугировали с повторностью в 3 раза по 10 мин. при 3000 об/мин. Затем удаляли надосадочную жидкость, а полученный осадок (0,5 мл) использовали для приготовления препаратов по типу «высушенная капля» с нанесением капель полученной взвеси лимфоцитов на предметное стекло. На препаратах лимфоцитов типа «высушенная капля» для фенотипирования лимфоцитов использовали непрямую иммунопероксидажную реакцию с применением моноклональных антител (НПЦ "МедБиоСпектр", г. Москва, Россия), пероксидазного конъюгата и окрашиванием для анализа в иммерсионной микроскопии. 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. Капли на предметном стекле промывали 5 раз по 100 мкл аптечного физраствора, встряхивали. Затем наносили 20 мкл соответствующего раствора моноклональных антител с последующей инкубацией в течении 1 часа при комнатной температуре на влажной бумаге под чашкой Петри и затем промывали выше указанным способом. Вновь наносили 20 мкл хорошо перемешанного пероксидазного конъюгата, инкубировали 1 час, промывали и наносили 200 мкл раствора хромогена (одна таблетка диаминобензидина, 10 мл аптечного физраствора, 100 мкл аптечной 3 %-ой перекиси водорода), инкубировали от 1 до 10 мин. под визуальным контролем до появления окрашивания. Отмывали указанным ранее способом, докрашивали ядра аптечным раствором бриллиантового зеленого.

Для фенотипирования лимфоцитов методом проточной цитометрии использовали 100 мкл крови из вакуумной пробирки с антикоагулянтом ЭДТА и

проводили инкубацию со смесью конъюгированных с флуорохромом специфических моноклональных антител «Immunotech а Beckman Coulter Company». После необходимого лизиса эритроцитов лизирующим реагентом от производителя проводили измерение и анализ светорассеивания, флуоресценции клеток на проточном цитометре Epics XL фирмы Beckman Coulter с распознаванием окрашенных, неокрашенных клеток и представлением результата в виде процентного содержания положительных клеток (Хайдуков С.В. с соавт., 2009).

Определяли содержание лимфоцитов с рецепторами $CD3^+$ (зрелые функционально активные лимфоциты), $CD4^+$ (Т-лимфоциты хелперы/индукторы), $CD8^+$ (цитотоксические Т-лимфоциты/супрессоры), $CD10^+$ (лимфоциты с рецепторами, отражающими пролиферацию), $CD19^+$ (В-лимфоциты, антителообразующие клетки), $CD16^+$ (естественные клетки-киллеры), $CD71^+$ (клетки с рецепторами к трансферрину), $CD95^+$ (клетки с рецепторами к апоптозу).

Сыворотка была получена путем центрифугирования венозной крови в течении 20 минут при 1500 об/мин. в пластиковых пробирках с активатором свертывания после отстаивания в вертикальном положении в течении 20 минут. Затем 1,5 мкл сыворотки помещали в пробирки эппендорфа и хранили при температуре -70°C до проведения анализа, но не более 3-х месяцев от момента забора крови.

Основным методом исследования сыворотки крови являлся иммуноферментный анализ (ИФА) в микропланшетном формате, который проводили на автоматизированном иммуноферментном анализаторе "Evolis" (BIO-Rad, Германия) с применением диагностических наборов. Сыворотка крови была использована для определения концентрации белков крови и параметров, позволяющих в полной мере охарактеризовать состояние клеточных и гуморальных компонентов иммунной системы, функционирование липидной и репродуктивной систем у женщин зрелого возраста умственного труда, проживающих на северных и арктических территориях. Концентрации женских

половых гормонов были определены в диагностическом центре «Биокор», г. Архангельск (таблица 6).

Таблица 6 - Основные методы исследования параметров системы крови

Параметры крови			Метод исследования
Клеточные и гуморальные компоненты иммунной системы	Геммограмма	Количество эритроцитов	Автоматизированный метод на гематологическом анализаторе XS-500i.
		Количество тромбоцитов	
		Количество лейкоцитов	Подсчет эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов в камере Горяева методом микроскопии.
		Концентрация гемоглобина	
		Уровень агрегации эритроцитов	Автоматизированный метод на гематологическом анализаторе XS-500i.
	Лейкоцитарная формула	Количество нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов, эозинофилов, базофилов	Автоматизированный метод на гематологическом анализаторе XS-500i.
			Подсчет количества форменных элементов крови в мазках методом микроскопии.
	Фагоцитарная активность нейтрофилов		Расчет процента активных фагоцитов и фагоцитарного числа методом микроскопии.
	Субпопуляции лимфоцитов	Лимфоциты с фенотипами CD3 ⁺ , CD4 ⁺ , CD8 ⁺ , CD10 ⁺ , CD19 ⁺ , CD16 ⁺ , CD95 ⁺ .	Метод проточной цитометрии.
			Метод непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием моноклональных антител на препаратах лимфовзвеси.
	Цитокины	TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-10	Метод иммуноферментного анализа в микропланшетном формате с использованием диагностических наборов «Bender MedSystems», «BIOSOURCE Europe S.A.».
	Свободные мембранные рецепторы	sCD71, sCD62L, sApo-1/Fas, sFasL	Метод иммуноферментного анализа в микропланшетном формате с использованием диагностических наборов «Bender MedSystems», «AccuBind Elisa Microwells».
	Иммунные комплексы	Метод преципитации сыворотки крови с использованием полиэтиленгликоля.	

Продолжение таблицы 6

Параметры крови			Метод исследования
Клеточные и гуморальные компоненты иммунной системы	Содержание аутоантител	Антитела к двуспиральной ДНК, антинуклеарные антитела, антитела к оЛПНП.	Метод иммуноферментного анализа в микропланшетном формате с использованием диагностических наборов «Biomedica Gruppe».
Липиды крови		ОХС, ТГ, ФС, оЛПНП.	Метод иммуноферментного анализа в микропланшетном формате с использованием диагностических наборов «Biomedica Gruppe», «Chronolab AG».
Половые гормоны		Фоликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон, пролактин, эстрадиол, прогестерон.	Метод иммуноферментного анализа в микропланшетном формате с использованием диагностических наборов «Хема-Медика» в диагностическом центре «Биокор».
Состав белков крови		Гаптоглобин, трансферрин, иммуноглобулины (IgM, IgG, IgA, IgE), липопротеиды (ЛПНП, ЛПВП), апопротеины (апоВ, апоА-I).	Метод иммуноферментного анализа в микропланшетном формате с использованием диагностических наборов «AssayMax Human Haptoglobin», «Bender MedSystems», «Seramun Diagnostica GmbH», «Serazym Human IgM», «Serazym Human IgG», «Serazym Human IgA», «Immunoglobulin E (IgE)», «AccuBind Elisa Microwells», «Alere Cholestech LDX System», «Abbott Laboratories», «Human APOB (Apolipoprotein B)», «Human APOA1(Apolipoprotein A-I)»

Статистические методы обработки результатов и критерии дифференциации на группы сравнения. Статистический анализ данных исследования проведен с использованием пакета прикладных программ "Microsoft Excel MX" и "SPSS Statistics 21.0". Проверка на нормальность распределения количественных величин анализируемых показателей осуществляли при помощи критерия Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка.

Для каждого из исследуемых показателей вычислялась одномерная описательная статистика с расчетом средней величины (M), ошибки средней величины (m), медианы (Me) и межквартильного диапазона ($Q1$ (25 %-квартиль); $Q3$ (75 %-квартиль)). Результаты представлены в виде средней величины и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$).

Для сравнения между группами использовали независимый выборочный t -критерий Стьюдента. Различие средних величин между тремя и более группами оценивали по результатам дисперсионного анализа. Сопоставимость числа наблюдений в группах сравнения определяли при помощи критерия согласия Пирсона χ^2 -квадрат. Различия показателей принимались значимыми при $p < 0,05-0,001$.

Взаимосвязь белков крови и иммунологических параметров системы крови определяли с помощью корреляционного анализа с расчетом коэффициента r -Пирсона. Для анализа зависимости изучаемых белков крови от выявленных статистически значимых независимых переменных применяли регрессионный анализ и проводили методы однофакторного, многофакторного дисперсионного анализа.

Значимое количество факторных совокупностей для факторного анализа определяли с помощью критерия Кайзера и Бартллета, выделение факторов выполняли методом главных компонент, вращение факторных нагрузок проводили методом «Варимакс».

Группы сравнения сформированы с учетом референсных пределов содержания изучаемых белков крови, приведенных в справочной литературе и инструкциях к диагностическим наборам, анализаторам, сопоставимых для взрослого практически здорового человека. Референсный предел содержания гаптоглобина в крови для взрослых до 60 лет составляет 300-2000 мг/л (Долгов В.В., 2012). Согласно инструкции диагностического набора «Assaypro Human Transferrin» референсные значения трансферрина для взрослых соответствуют 170-340 мг/дл.

Референсные пределы содержания иммуноглобулинов для взрослых, родившихся и проживающих на Севере: IgM (0,70–2,2 г/л), IgG (7,0–26,0 г/л), IgA (1,2–5,4 г/л), IgE (20–100 МЕ/мл) (Добродеева Л.К., 2001, 2005).

Оценку липидного профиля осуществляли в зависимости от референсных значений: ЛПНП (до 3,0 ммоль/л), ЛПВП (1,0-1,9 ммоль/л). При концентрациях ЛПНП > 3,0 ммоль/л и ЛПВП < 1,2 ммоль/л в крови у женщин делали вывод о нарушении липидного обмена согласно Клиническим рекомендациям нарушения липидного обмена Минздрава РФ (2023 г.). Референсные значения апоВ (52-138 мг/дл) и апоА-I (115-220 мг/дл) принимали согласно инструкции диагностических наборов «Human АРОВ (Apolipoprotein B)», «Human АРОВА1(Apolipoprotein A-I)».

Относительно референсных пределов содержания в крови изучаемых белков крови для женщин зрелого возраста умственного труда, проживающих на северных и арктических территориях Европейской части РФ, сформированы группы сравнения: 1. содержание в пределах нормы; 2. повышенные концентрации; 3. пониженные концентрации (дефицит).

Проводили процедуру формирования групп сравнения по квартилям: 1 - наименьшее содержание изучаемого белка (дефицит); 2 - наиболее высокое содержание изучаемого белка - 25% данных ниже и выше Q1 и Q4 квартиля соответственно.

С целью оценки отклонений значений параметров крови от их референсного предела содержания рассчитывали уровень дисбалансов с регистрацией данных частоты встречаемости повышенного и пониженного уровня содержания.

Степень отклонения (повышение или понижение) параметров крови и изучаемых белков крови относительно референсного предела их содержания принимали по следующей градации: 5-10 % - незначительное; 10-30 % - умеренное; 30-50 % - выраженное; более 50 % - значительное. При значительном отклонении параметров крови от референсного диапазона более 100 % рассчитывали кратность повышения или понижения. Анализировали процентное отклонение и кратность изменения параметров крови относительно групп сравнения.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Функциональные особенности белков крови в регуляции иммунного гомеостаза у женщин, проживающих на Европейском Севере

3.1.1 Состояние клеточного и гуморального компонентов иммунной системы у женщин Архангельской области

Для женщин зрелого возраста, занятых умственным трудом и проживающих на территории Архангельской области, относительно референсного предела содержания характерно повышение на 17 % среднего уровня эритроцитов ($3,7-4,7 \times 10^{12}$ кл/л) в 16,1 % случаев с частотой их агрегации в 8,1 % (рисунок 4), что является отображением увеличения интенсивности эритропоэза у жителей северных территорий (Марачев А.Г., 1983; Ким Л.Б., 2014, 2015).

Относительно референсного предела содержания регистрировали повышение в 2 раза среднего уровня моноцитов ($>0,60 \times 10^9$ кл/л) в 16,9 % и в 4 раза эозинофилов ($>0,30 \times 10^9$ кл/л) в 12,1 % случаев. Установлено выраженное на 41-55 % понижение среднего уровня лимфоцитов ($<1,5 \times 10^9$ кл/л) и нейтрофилов ($<2,0 \times 10^9$ кл/л) в 19,6 % и 7,5 % случаев соответственно (рисунок 4). Повышение уровня содержания моноцитов, эозинофилов в циркуляции свидетельствует о потребности реализации данными клетками крови функции антиген-представления (Добродеева Л.К. с соавт., 2014).

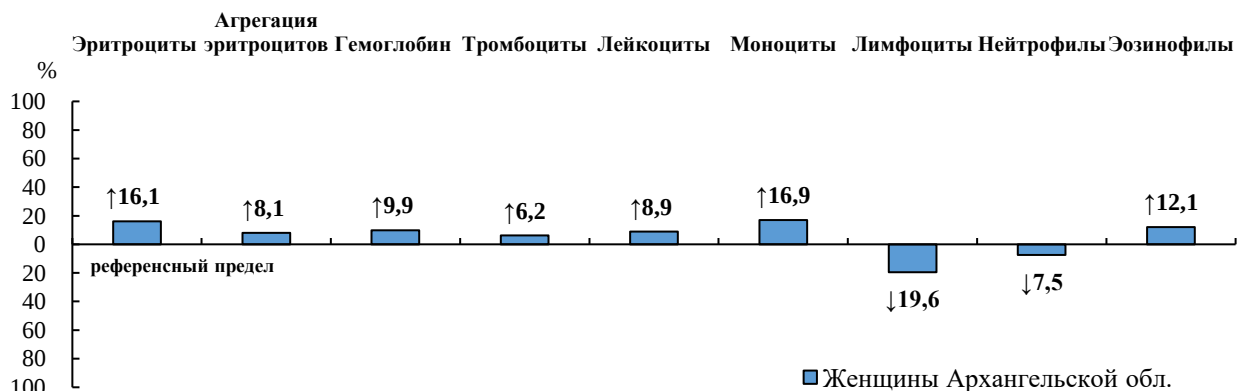


Рисунок 4 - Частота встречаемости повышенного и пониженного уровня содержания параметров крови у женщин Архангельской области

Примечание: ↑ ↓ - повышение или понижение содержания относительно референсного предела.

Относительно референсного предела содержания установлено понижение на 32-40 % среднего уровня содержания Т-хелперов ($CD4^+$ $0,4-0,8 \times 10^9$ кл/л), лимфоцитов с рецептором к трансферрину ($CD71^+$ $0,5-1,0 \times 10^9$ кл/л), зрелых Т-лимфоцитов ($CD3^+$ $1,0-2,0 \times 10^9$ кл/л), лимфоцитов с рецептором, индуцирующим апоптоз ($CD95^+$ $0,5-1,1 \times 10^9$ кл/л) в 17,2 %, 48,4 %, 56,5 % и 71,8 % случаев соответственно (рисунок 5).

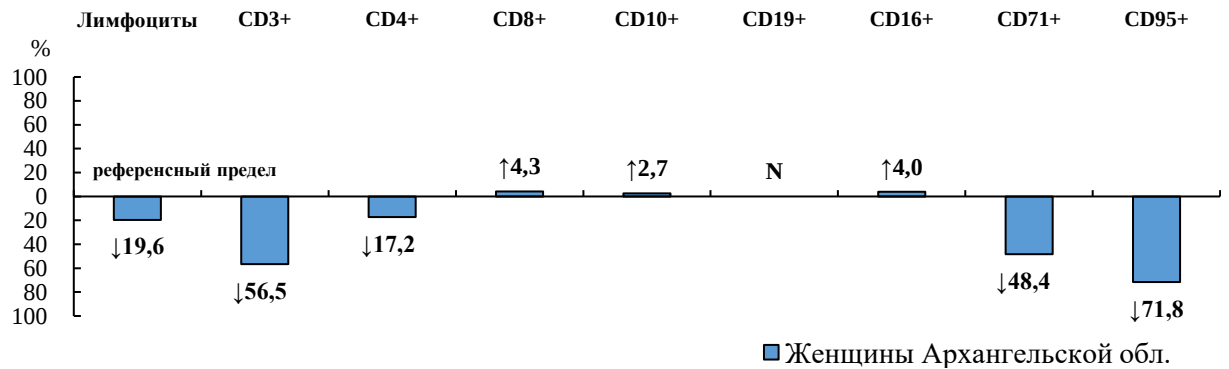


Рисунок 5 - Частота встречаемости повышенного и пониженного уровня содержания субпопуляций лимфоцитов у женщин Архангельской области
Примечание: ↑ ↓ - повышение или понижение содержания относительно референсного предела.

Концентрации цитокинов $TNF-\alpha$, $IL-6$, $IFN-\gamma$ преимущественно соответствует референсным пределам содержания. Наблюдается повышение в 1,1-1,5 раза уровня концентраций растворимых форм рецепторов sFasL, sApo1-Fas, sL-селектина, sCD71 в 8,3 %, 17,2 %, 29,0 % и 41,7 % случаев соответственно (рисунок 6). Преимущественное повышение уровня свободного рецептора к трансферрину sCD71 свидетельствует об увеличении интенсивности эритропоэза (Добродеева Л.К. с соавт., 2014; Патракеева В.П. с соавт., 2022).

В 30,6 % случаев установлено выраженное повышение на 53 % концентрации ЦИК относительно референсного предела ($0,6-3,6$ г/л), что может быть обусловлено неэффективностью клиренса посредством фагоцитоза (Добродеева Л.К. с соавт., 2004), однако низкий процент фагоцитоза (<50 %) регистрировали лишь в 2,7 % случаев (рисунок 6).

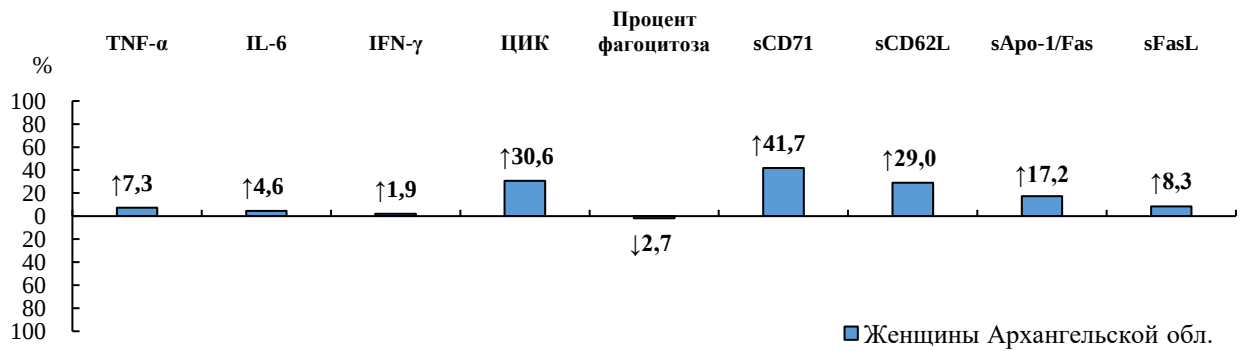


Рисунок 6 - Частота встречаемости повышенного и пониженного уровня содержания цитокинов, свободных форм мембранных рецепторов и процента активно фагоцитирующих нейтрофилов у женщин Архангельской области

Примечание: ↑ ↓ - повышение или понижение содержания относительно референсного предела.

Таким образом, состояние клеточных и гуморальных компонентов иммунной системы у женщин зрелого возраста, занятых умственным трудом и проживающих на территории Европейского Севера, характеризуется выраженным повышением уровня свободных рецепторов к трансферрину (sCD71), циркулирующих иммунных комплексов и снижением содержания зрелых Т-лимфоцитов (CD3⁺), Т-хелперов (CD4⁺), лимфоцитов с рецептором к трансферрину (CD71⁺), лимфоцитов с рецептором к апоптозу (CD95⁺). Снижение функциональной активности лимфоцитов может происходить на фоне необходимости поддержания эритропоэза (Grzywa T.M. et al., 2021; Патракеева В.П. с соавт., 2022; Пашинская К.О., 2024).

3.1.2 Функциональные особенности гаптоглобина, трансферрина, иммуноглобулинов и липопротеидов у женщин Архангельской области

Относительно референсного предела содержания изучаемых белков крови у женщин Архангельской области (n=372) установлено значительное повышение в 1,7 раза уровень трансферрина в 30,9 % случаев (>340 мг/дл, n=115) и понижение в 3,8 раза IgA в 35,7 % случаев (<1,2 г/л, n=133). Для гаптоглобина, IgM, IgG, IgE

характерна незначительная частота встречаемости повышения уровня их концентрации относительно референсного предела содержания.

Липидтранспортная система крови у женщин Архангельской области характеризуется незначительным на 5-12 % повышением концентраций ЛПНП в 28,2 % ($> 3,0$ ммоль/л, $n=105$), ЛПВП в 37,1 % случаев ($>1,9$ ммоль/л, $n=138$) и выраженным понижением на 30-37 % уровней апопротеинов апоВ в 33,6 % ($<52,0$ мг/дл, $n=125$), апоА-I в 27,2 % случаев (<115 мг/дл, $n=101$) (рисунок 7 и 8).

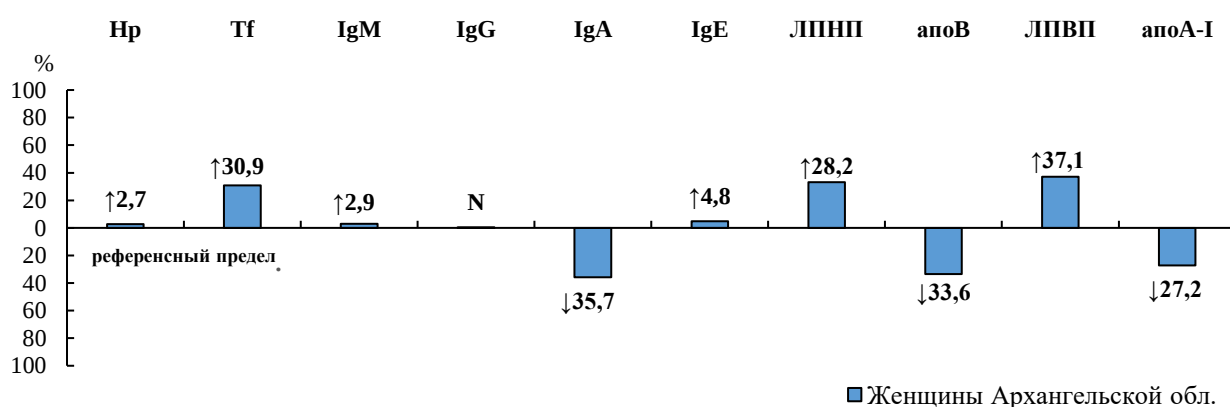


Рисунок 7 - Частота встречаемости повышенного и пониженного уровня гаптоглобина, трансферрина, иммуноглобулинов, липопротеидов, апопротеинов у женщин Архангельской области

Примечание: ↑ ↓ - повышение или понижение содержания относительно референсного предела; Hb - гаптоглобин; Tf - трансферрин; IgM, IgG, IgA, IgE - иммуноглобулины; ЛПНП, ЛПВП - липопротеиды низкой и высокой плотности; apoB, apoA-I - апопротеины.

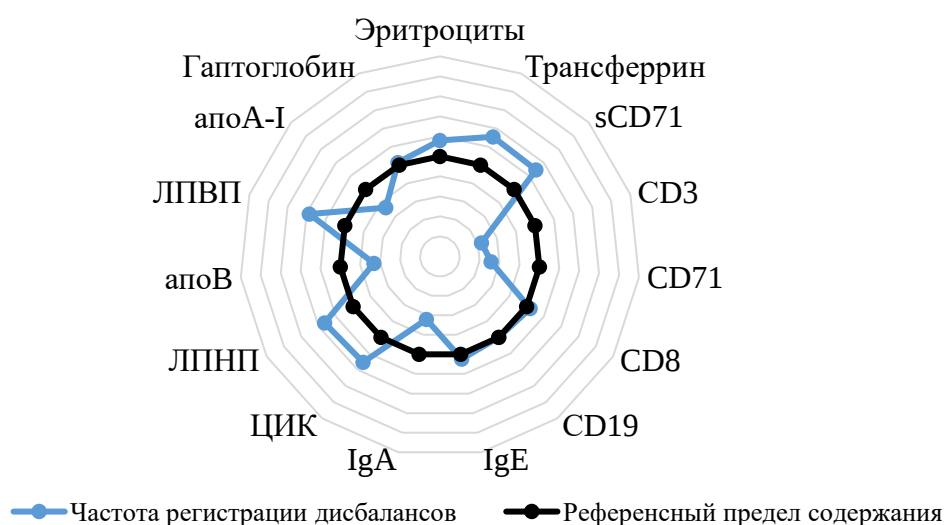


Рисунок 8 - Состояние клеточных, гуморальных компонентов иммунной системы и состав изучаемых белков крови у женщин Европейского Севера

Гаптоглобин. Средний уровень содержания гаптоглобина в крови у женщин Архангельской области ($n = 372$) составил $1194,86 \pm 32,25$ мг/л, относительно референсного предела содержания (300-2000 мг/л) установлено незначительное на 7 % повышение уровня содержания гаптоглобина в 2,7 % случаев, что не позволило сформировать репрезентативные группы сравнения. Наблюдается изменчивость со снижением частот гаптоглобина к северо-востоку на территории Восточно-Европейской равнины. Северные территории, в частности Архангельская область (бассейн Северной Двины), характеризуются минимальными значениями частот гаптоглобина (Балановская Е.В. с соавт., 2007).

Трансферрин. Средний уровень содержания трансферрина у женщин Архангельской области ($n = 372$) составил $295,28 \pm 5,51$ мг/дл. Относительно референсного предела (170-340 мг/дл) регистрировали значительное повышение на 72 % (в 1,7 раза) среднего уровня трансферрина в 30,9 % случаев ($n=115$) и незначительное понижение на 10 % концентрации трансферрина в 9,7 % случаев ($n=36$).

Повышение уровня трансферрина в крови (с $246,21 \pm 2,31$ до $422,96 \pm 2,16$ мг/дл, $p < 0,001$) ассоциировано с умеренным снижением на 20-30 % среднего уровня содержания цитотоксических лимфоцитов ($CD8^+$), лимфоцитов способных к пролиферации ($CD10^+$), В-лимфоцитов ($CD19^+$) и выраженным снижением на 38 % Т-лимфоцитов с рецептором к трансферрину ($CD71^+$) (таблица 7, рисунок 9) (Пашинская К.О. с соавт., 2021; Пашинская К.О., 2024).

Повышенные концентрации трансферрина (>340 мг/дл) ассоциированы с пониженным уровнем содержания лимфоцитов с мембранным рецептором к трансферрину ($CD71^+ < 0,50 \times 10^9$ кл/л) в 86,9 %, что отражает саморегуляцию по типу обратной связи на уровне изменения активности мембранных рецепторов путем изменения экспрессии или шеддинга в межклеточную среду (Добродеева Л.К. с соавт., 2014, 2021). Экспрессия рецепторов $CD71^+$ для связи с трансферрином зависит от уровня внутриклеточного железа (Добродеева Л.К. с соавт., 2014; Dobrodeeva L.K. et al., 2021).

Таблица 7 - Содержание субпопуляций лимфоцитов при повышенных концентрациях трансферрина у женщин Архангельской области

Показатель, ед. изм.	Референсный предел	Трансферрин в норме 170-340 мг/дл 59,4 %, n= 221	Повышенные концентрации трансферрина > 340 мг/дл 30,9 %, n = 115	% - изменение
Трансферрин, мг/дл	170,00-340,00	246,21±2,31	422,96±2,16	↑72 %
CD3 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	1,00–2,00	1,02±0,02	0,94±0,02***	↓8 %
CD4 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,40–0,80	0,49±0,01	0,52±0,01	↑6 %
CD8 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,20–0,60	0,58±0,07	0,43±0,01*	↓26 %
CD10 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,05–0,60	0,52±0,06	0,36±0,02*	↓31 %
CD19 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,10–0,70	0,56±0,06	0,45±0,02*	↓20 %
CD16 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,03–0,50	0,30±0,01	0,30±0,01	-
CD71 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,50–1,00	0,55±0,01	0,34±0,01***	↓38 %
CD95 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,50–1,12	0,45±0,01	0,41±0,01***	↓9 %

Примечание: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ - достоверность различия и ↑ ↓ - повышение, понижение уровня содержания субпопуляций лимфоцитов при повышенных концентрациях трансферрина относительно референсного предела у женщин Архангельской области.

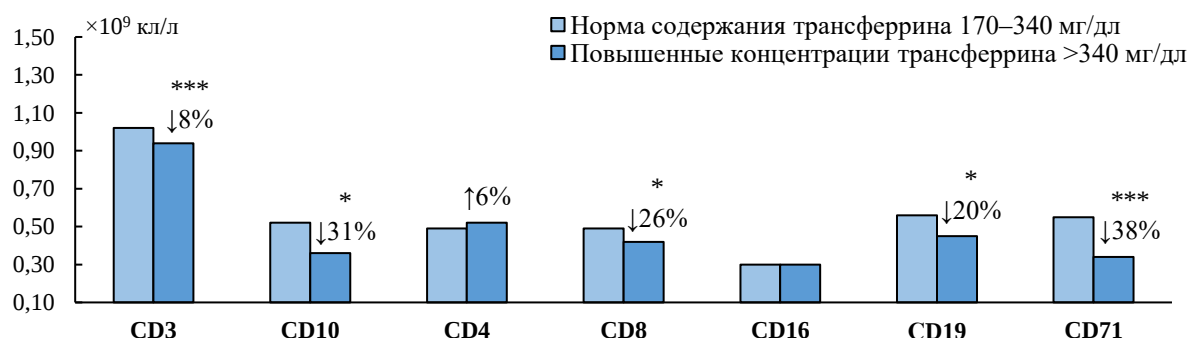


Рисунок 9 - Содержание субпопуляций лимфоцитов при повышенных концентрациях трансферрина у женщин Архангельской области

На экспрессию рецепторов к трансферрину отрицательно влияют провоспалительные цитокины. При повышенных концентрациях трансферрина (>340 мг/дл) установлено выраженное на 56 % повышение уровня IL-6 (16,12±0,45 и 9,84±0,34 пг/мл, $p < 0,001$) с увеличением частоты повышенных концентраций (> 20,0 пг/мл) с 2,7 % до 13,1 % и умеренное снижение на 27 % уровня IL-10 (5,25±0,15 и 7,22±0,19 пг/мл, $p < 0,001$) (Пашинская К.О. с соавт., 2021; Пашинская К.О., 2024) (рисунок 10).

IL-6 стимулирует продукцию гепсидина, который блокирует поступление железа в циркуляцию из энтероцитов кишечника, макрофагов, гепатоцитов, что приводит к удержанию железа в ретикуло-эндотелиальной системе (Долгов В.В. с соавт., 2012).

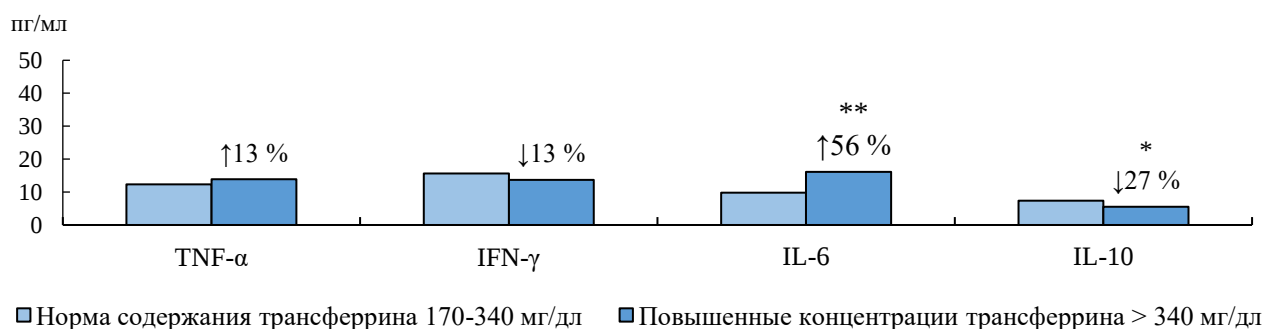


Рисунок 10 - Содержание цитокинов при повышенных концентрациях трансферрина у женщин Архангельской области

Примечание: * - $p < 0,05$, *** - $p < 0,001$ - достоверность различия и ↑ ↓ - повышение, понижение уровня содержания цитокинов в крови при повышенных концентрациях трансферрина относительно референсного предела содержания у женщин Архангельской области

У женщин Архангельской области повышенные концентрации трансферрина (>340 мг/дл) ассоциированы с увеличением в 2 раза уровня IgM ($4,58 \pm 0,75$ и $2,06 \pm 0,25$ г/л, $p < 0,001$) и незначительным повышением на 8 % - ЦИК ($3,43 \pm 0,08$ и $3,16 \pm 0,06$, $p < 0,01$) без статистически значимого изменения со стороны IgG ($14,79 \pm 0,87$ и $16,49 \pm 0,45$ г/л), IgA ($1,85 \pm 0,26$ и $1,66 \pm 0,12$ г/л), IgE ($48,11 \pm 4,16$ и $38,35 \pm 2,95$ МЕ/мл).

Анализ значимых корреляций трансферрина с параметрами крови у женщин Архангельской области показал наибольшую по силе обратную взаимосвязь с уровнем содержания лимфоцитов с мембранным рецептором к трансферрину CD71⁺ (таблица 8). По результатам множественного регрессионного анализа увеличение концентрации трансферрина ассоциировано со снижением уровня содержания лимфоцитов с рецептором к трансферрину (CD71⁺) (Пашинская К.О., 2024), увеличением уровня IL-6 без значимого влияния возрастного фактора ($p > 0,05$) (таблица 9).

Таблица 8 - Коэффициенты корреляции трансферрина с параметрами крови у женщин Архангельской области

Показатель, ед. изм.	↑ Трансферрин
Лимфоциты, $\times 10^9$ кл/л	-0,15, $p = 0,033$
CD3 ⁺ , $\times 10^9$ кл/л	-0,19, $p = 0,012$
CD4 ⁺ , $\times 10^9$ кл/л	0,14, $p = 0,014$
CD71 ⁺ , $\times 10^9$ кл/л	-0,67, $p < 0,001$
CD95 ⁺ , $\times 10^9$ кл/л	-0,21, $p < 0,001$
IL-6, пг/мл	0,33, $p < 0,001$
IL-10, пг/мл	-0,29, $p < 0,001$
IFN- γ , пг/мл	0,17, $p < 0,001$

Примечание: p – статистическая значимость корреляционного анализа; ↑ - повышение содержания относительно референсного предела.

Таблица 9 - Результаты регрессионного анализа взаимосвязи трансферрина с параметрами крови у женщин Архангельской области

Уравнение множественной регрессии	Уравнение множественной регрессии с поправкой на возраст
Трансферрин = $460,64 - 403,63 \cdot \text{CD71}^+ + 2,94 \cdot \text{IL-6}$	Трансферрин = $466,38 - 439,14 \cdot \text{CD71}^+ + 2,44 \cdot \text{IL-6} + 0,30 \cdot \text{Возраст}$
($R^2 = 0,696$, уравнение и коэффициенты регрессии значимы $p < 0,001$).	($R^2 = 0,684$, уравнение и коэффициенты регрессии значимы $p < 0,001$).

В свою очередь содержание лимфоцитов с мембранным рецептором к трансферрину (CD71⁺) по результатам регрессионного анализа зависит от уровня содержания зрелых Т-лимфоцитов (CD3⁺), цитокина IL-10 и трансферрина (таблица 10).

Таблица 10 - Результаты анализа взаимосвязи лимфоцитов с рецептором к трансферрину с параметрами крови у женщин Архангельской области

Включаемые переменные	Зависимая переменная - CD71 ⁺	R^2/p
1. CD3 ⁺	$\text{CD71}^+ = 0,40 + 0,08 \cdot \text{CD3}^+$	$R^2 = 0,145, p < 0,001$
2. CD3 ⁺ , IL-10	$\text{CD71}^+ = 0,29 + 0,10 \cdot \text{CD3}^+ + 0,01 \cdot \text{IL-10}$	$R^2 = 0,362, p < 0,001$
3. CD3 ⁺ , IL-10, Трансферрин	$\text{CD71}^+ = 0,63 + 0,06 \cdot \text{CD3}^+ + 0,006 \cdot \text{IL-10} - 0,001 \cdot \text{Трансферрин}$	$R^2 = 0,696, p < 0,001$

Экспрессия рецепторов к трансферрину (CD71⁺) обеспечивает активацию и дифференцировку лимфоцитов. Состояние функциональной неактивности возникает при инактивация рецепторов к трансферрину в результате воздействия отрицательных регуляторов (Schaar D.G. et al., 2021; Aba U. et al., 2024).

Иммуноглобулины. Уровень иммуноглобулинов у женщин Архангельской области (n = 372) находится в референсных пределах содержания. Установлено выраженное снижение на 74 % относительно референсного предела содержания уровня IgA в 35,7 % случаев (<1,2 г/л, n=133) (таблица 11). Полученные данные подтверждают распространенность дефицита IgA у жителей Европейского Севера (Добродеева Л.К., 2005; Евсеева И.В., 2010; Щёголева Л.С. с соавт., 2016).

Таблица 11 - Средний уровень и частота встречаемости пониженных, повышенных уровней иммуноглобулинов у женщин Архангельской области

Показатель, ед.изм.	Референсный предел	Среднее содержание	Частота пониженного содержания	Частота повышенного содержания	Кратность отклонения от референс. значения
IgM, г/л	0,90–2,20	1,78±0,04	–	2,9 %	↑ 1,6
IgG, г/л	7,00–24,00	17,63±0,12	–	0,5 %	–
IgA, г/л	1,20–5,40	1,66±0,07	35,7 %	–	↓ 3,8
IgE, МЕ/мл	1,00–100,00	41,84±2,84	–	4,8 %	↑ 4,5

Примечание: ↑ ↓ - повышение или понижение содержания относительно референсного предела.

При пониженных концентрациях IgA (<1,20 г/л) у женщин Архангельской области установлено снижение среднего уровня содержания натуральных киллеров (CD16⁺), лимфоцитов с рецептором к трансферрину (CD71⁺) (таблица 12).

По результатам регрессионного анализа подтверждается взаимосвязь IgA и лимфоцитов с рецептором к трансферрину (CD71⁺) ($r = 0,14$, $p = 0,038$):

$$\text{IgA} = 0,94 + 1,33 \cdot \text{CD71}^+$$

($R^2=0,139$, уравнение и коэффициенты регрессии значимы $p < 0,05-0,001$).

Таблица 12 - Параметры системы крови при пониженных концентрациях IgA у женщин Архангельской области

Показатель, ед. изм.	Пониженные концентрации IgA < 1,2 г/л 35,7 %, n=133	IgA в норме 1,2-5,4 г/л 63,2 %, n=235	Пониженные концентрации IgA <1,20 г/л n=133	IgA в норме 1,2-5,4 г/л n=133	% - изменение
	Неоднородные по числу наблюдений группы сравнения		Сопоставимые по числу наблюдений группы сравнения		
IgA, г/л	0,78±0,01	2,55±0,09***	0,78±0,01	2,55±0,10***	↓227 %
Лейкоциты, ×10 ⁹ кл/л	6,27±0,12	6,45±0,16	6,27±0,12	6,45±0,23	↓3 %
Лимфоциты, ×10 ⁹ кл/л	2,02±0,05	2,01±0,08	2,02±0,05	2,01±0,09	-
Моноциты, ×10 ⁹ кл/л	0,45±0,01	0,49±0,03	0,45±0,01	0,50±0,03	↓9-11 %
Нейтрофилы, ×10 ⁹ кл/л	3,62±0,09	3,76±0,11	3,62±0,09	3,74±0,12	↓3-4 %
Эозинофилы, ×10 ⁹ кл/л	0,17±0,01	0,18±0,02	0,17±0,01	0,18±0,02	↓0-6 %
CD3 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	1,02±0,02	0,99±0,02	1,02±0,02	0,99±0,02	↑0-3%
CD4 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,52±0,01	0,49±0,01	0,52±0,01	0,50±0,01	↑4-6 %
CD8 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,42±0,01	0,42±0,01	0,42±0,01	0,43±0,01	↓0-2 %
CD10 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,35±0,01	0,35±0,01	0,35±0,01	0,36±0,01	↓0-3 %
CD19 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,42±0,01	0,42±0,01	0,42±0,01	0,41±0,02	↑0-2 %
CD16 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,28±0,01*	0,34±0,01	0,28±0,01*	0,35±0,01	↓21-25 %
CD71 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,45±0,01*	0,50±0,01	0,45±0,01*	0,51±0,01	↓11-13 %
CD95 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,43±0,01	0,44±0,01	0,43±0,01	0,43±0,01	↓0-2 %
TNF-α, пг/мл	12,15±0,25	11,74±0,15	12,15±0,25	11,38±0,23	↑3-6 %
IFN-γ, пг/мл	11,50±0,36	10,93±0,66	11,50±0,36	11,03±0,33	↑4-5 %
IL-6, пг/мл	11,91±0,25	13,45±0,61	11,91±0,25	13,52±0,56	↓13-14 %
IL-10, пг/мл	7,01±0,35	7,39±0,39	7,01±0,35	7,11±0,29	↓1-5 %
ЦИК, г/л	3,35±0,08	3,10±0,13	3,35±0,08	3,15±0,09	↑6-7 %
Процент активно фагоцитирующих нейтрофилов, %	46,26±0,35*	49,84±0,48	46,26±0,35*	49,42±0,48	↓7-8 %

Примечание: данные представлены в виде (M±m); * - p<0,05 - достоверность различия и ↑ ↓ - повышение, понижение параметров крови при пониженных концентрациях IgA относительно референсного предела содержания у женщин Архангельской области.

Дисфункция рецептора к трансферрину CD71⁺ сопровождается недостаточностью поглощения железа клетками, нарушением функций лимфоцитов и может проявляться в снижении адаптивного иммунитета (Aba U. et al., 2024; Stoffel N.U. et al., 2024). Низкие концентрации IgA обуславливают неэффективность местных антитело-зависимых иммунных реакций (Mathias A. et al., 2011; Pabst O., 2012; Brandtzaeg P., 2013). Дефицит IgA компенсируют IgE,

которые реализуют более высокий потенциал антитело-зависимых реакций. Повышенные уровни IgE наблюдаются у практически здоровых жителей Европейского Севера в диапазоне 16-40 % (Добродеева Л.К., 2005).

Липопротеиды, апопротеины. При проживании на северных и арктических территориях для обеспечения баланса обмена веществ требуется повышенный уровень метаболических затрат. Соразмерно повышению энергозатрат у жителей Севера и Арктики увеличивается уровень основного обмена, потребность в белках, жирах и углеводах (Бойко Е.Р., 2005; Бичкаева Ф.А. с соавт., 2016).

Более высокий уровень энергетического обмена организма обеспечивается за счет увеличения роли липидного обмена и регулируется режимом питания как важнейшее проявление адаптации человека на Севере (Хаснулин В.И., 2009; Олесова Л.Д. с соавт., 2019). Современное питание жителей северных территорий характеризуется преимущественно как углеводно-липидное и углеводное, что может приводить к развитию метаболических нарушений, иммунодефицитных состояний (Севастьянова Е.В., 2013; Микушева Т.Ю., 2018; Кылбанова Е.С. с соавт., 2020; Литовченко О.Г. с соавт., 2022). Изменения образа жизни и типа питания коренного населения северных и арктических территорий приводит к снижению адаптационных возможностей организма (Петрова П.Г., 2019).

Система крови является индикатором адаптационных реакций человека, в том числе метаболических. В условиях Севера и Арктики определение уровня липопротеидов и их структурных апопротеинов важно для оценки эффективности адаптационных механизмов (Громов А.А. с соавт., 2019).

В России показатели липидного обмена у мужчин и женщин трудоспособного возраста характеризуются повышенным уровнем ОХС, ЛПНП, ТГ в 23,0 %, 20,6 %, 11,9 % соответственно и пониженным уровнем ЛПВП в 16,1 % у мужчин и в 20,8 % у женщин (Мешков А.Н. с соавт., 2017). У женщин занятых умственным трудом распространенность гиперхолестеринемии, гиперлипидемии ассоциирована с возрастной группой 55-64 лет (Серебрякова В.Н. с соавт., 2014).

Для женщин, проживающих на территории Европейского Севера характерна распространенность метаболического синдрома с низким уровнем ЛПВП, высоким

систолическим артериальным давлением, центральным ожирением (Бичкаева Ф.А. с соавт., 2016; Нагорнев С.Н. с соавт., 2019; Соловьева В.А. с соавт., 2019). Проблема избыточной массы тела и ожирения характерна для арктических регионов (Alekseeva V.A. et al., 2019).

У обследованных женщин Архангельской области ($n = 372$) относительно референсного предела содержания установлено незначительное на 5-10 % повышение концентраций ЛПНП в 28,2 % и ЛПВП в 37,1 % случаев и выраженное на 30-37 % понижение уровня структурных апопротеинов apoB и apoA-I в 33,6 % и 27,2 % случаев соответственно (таблица 13).

Таблица 13 - Уровень содержания и частота повышенных и пониженных концентраций липопротеидов и апопротеинов у женщин Архангельской области

Показатель, ед. изм.	Референсный предел	Среднее содержание	Частота пониженных концентраций	Частота повышенных концентраций	% - отклонение от референс. значения
ЛПНП, ммоль/л	0–3,00	$2,75 \pm 0,32$	–	28,2 %, $n = 105$	↑5 %
ЛПВП, ммоль/л	1,00–1,90	$1,91 \pm 0,15$	–	37,1 %, $n = 138$	↑12 %
apoB, мг/дл	52,00–138,00	$64,11 \pm 1,10$	33,6 %, $n = 125$	–	↓30 %
apoA-I, мг/дл	115,00–220,00	$118,02 \pm 2,41$	27,2 %, $n = 101$	–	↓37 %

Примечание: ↑ ↓ - повышение или понижение содержания относительно референсного предела.

У женщин Архангельской области при повышенных концентрациях ЛПНП ($> 3,0$ ммоль/л) статистически значимо наблюдается повышение на 24-43 % среднего уровня содержания Т-хелперов ($CD4^+$), натуральных киллеров ($CD16^+$) и снижение на 25-29 % лимфоцитов с рецептором к трансферрину ($CD71^+$), В-лимфоцитов ($CD19^+$). Повышенные концентрации ЛПНП ассоциированы с увеличением концентрации цитокина $TNF-\alpha$ в 2,3 раза (таблица 14).

Статистически значимого влияния повышенного уровня ЛПВП ($> 1,9$ ммоль/л) на параметры системы крови не установлено (таблица 14). Более высокий уровень ЛПВП не несет риска здоровью человека, свидетельствует о меньшем риске нарушений сердечно-сосудистой системы. Неблагоприятным является понижение уровня ЛПВП (Алексеева С.Н. с соавт., 2020).

У женщин Архангельской области при пониженном уровне содержания апоВ-лиганда (<52 мг/дл) статистически значимо наблюдается увеличение в 1,8 раза концентраций IL-6. При пониженном уровне апоА-I (< 115 мг/дл) установлено снижение на 12-19 % среднего уровня Т-лимфоцитов (CD3⁺), Т-хелперов (CD4⁺), натуральных киллеров (CD16⁺) и значительное увеличение на 81 % уровня В-лимфоцитов (CD19⁺). Увеличение содержания В-лимфоцитов (CD19⁺) при пониженном уровне апоА-I ЛПВП сопровождается повышением среднего уровня содержания IgA на 62 % (таблица 15).

Таблица 14 - Параметры системы крови при повышенных концентрациях ЛПНП и ЛПВП у женщин Архангельской области

Показатель, ед. изм.	Группы сравнения в зависимости от уровня ЛПНП		% - изменение при повышенном уровне ЛПНП	Группы сравнения в зависимости от уровня ЛПВП	
	ЛПНП в норме 0–3,0 ммоль/л 71,8 % (n=267)	Повышенные концентрации ЛПНП > 3,0 ммоль/л 28,2 % (n=105)		ЛПВП в норме 1,0-1,9 ммоль/л 62,9 % (n=234)	Повышенные концентрации ЛПВП > 1,9 ммоль/л 37,1 % (n=138)
ЛПНП, ммоль/л	2,92±0,11	3,08±0,32***	↑5 %	2,93±0,52	2,29±0,23
апоВ, мг/дл	65,43±3,73	58,91±2,84	↓10 %	74,94±8,23	53,55±4,53
ЛПВП, ммоль/л	2,05±0,18	1,76±0,23	↓14%	1,89±0,06	2,11±0,18***
апоА-I, мг/дл	111,22±3,65	124,88±5,33	↑12,3 %	111,94±5,90	118,41±8,01
Лейкоциты, ×10 ⁹ кл/л	6,96±0,34	6,51±0,22	↓6 %	6,78±0,16	7,08±0,21
Лимфоциты, ×10 ⁹ кл/л	2,13±0,12	2,25±0,22	↑6 %	2,22±0,12	2,06±0,17
Моноциты, ×10 ⁹ кл/л	0,54±0,05	0,47±0,04	↓13%	0,50±0,02	0,54±0,08
Нейтрофилы, ×10 ⁹ кл/л	4,12±0,26	3,59±0,32	↓13 %	3,89±0,29	4,27±0,35
Эозинофилы, ×10 ⁹ кл/л	0,17±0,02	0,19±0,05	↑11,8 %	0,16±0,03	0,21±0,05
CD3 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,98±0,04	1,04±0,09	↑6,1%	1,02±0,06	0,95±0,05
CD4 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,45±0,03	0,56±0,02*	↑24,4 %	0,50±0,04	0,44±0,03
CD8 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,42±0,03	0,48±0,04	↑14,3 %	0,44±0,02	0,41±0,04
CD10 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,38±0,04	0,34±0,03	↓10 %	0,37±0,02	0,38±0,08
CD19 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,55±0,09	0,39±0,05*	↓29 %	0,49±0,08	0,45±0,13
CD16 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,30±0,02	0,43±0,07*	↑43 %	0,34±0,03	0,28±0,03
CD71 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,47±0,03	0,35±0,03*	↓25 %	0,42±0,03	0,48±0,04
CD95 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,42±0,02	0,42±0,03	-	0,43±0,02	0,38±0,03
TNF-α, пг/мл	10,33±1,01	23,56±6,96*	↑128 %	14,36±3,79	9,48±1,33
IFN-γ, пг/мл	11,17±1,42	12,17±1,63	↑9 %	11,42±0,74	8,92±1,36
IL-6, пг/мл	12,50±1,90	16,55±1,56	↑32 %	12,77±2,25	13,45±2,29
IL-10, пг/мл	6,69±0,49	4,33±0,65	↓35%	6,46±0,58	6,27±0,97

Продолжение таблицы 14

ЦИК, г/л	3,61±0,12	3,16±0,34	↓12,5 %	3,54±0,21	3,41±0,19
Процент активно фагоцитирующих нейтрофилов, %	46,50±0,97	46,82±1,02	↑1 %	46,23±0,94	46,77±1,52

Примечание: данные представлены в виде (M±m); * - p < 0,05, ***- p < 0,001 - достоверность различия и ↑ ↓ - повышение, понижение параметров крови при повышенных концентрациях ЛПНП, ЛПВП относительно референсного предела содержания у женщин Архангельской области.

Таблица 15 - Параметры системы крови при пониженном уровне содержания апоВ и апоА-I у женщин Архангельской области

Показатель, ед. изм.	Группы сравнения зависимости от уровня апоВ		Группы сравнения в зависимости от уровня апоА-I		% - изменение при пониженном
	апоВ в норме 52–138 мг/дл 66,4 %, n=247	Дефицит апоВ <52 мг/дл 33,6 %, n=125	апоА-I в норме 115–220 мг/дл 72,8 %, n=271	Дефицит апоА-I < 115 мг/дл 27,2 %, n=101	
ЛПНП, ммоль/л	2,07±0,62	2,62±0,25*	2,22±0,19	2,06±0,22	↓7 %
апоВ, мг/дл	66,16±2,29	46,54±0,86***	59,09±3,34	66,01±9,19	↑12 %
ЛПВП, ммоль/л	1,96±0,24	2,13±0,22	1,89±0,23	1,87±0,22	↓1 %
апоА-I, мг/дл	140,72±5,75	148,29±8,61	143,45±5,47	90,37±5,32***	↓37 %
Лейкоциты, ×10 ⁹ кл/л	6,44±0,53	6,87±0,63	6,73±0,40	6,17±0,34	↓8 %
Лимфоциты, ×10 ⁹ кл/л	2,09±0,17	2,25±0,17	2,26±0,12	1,89±0,11*	↓16 %
Моноциты, ×10 ⁹ кл/л	0,45±0,06	0,57±0,04	0,50±0,04	0,44±0,05	↓12 %
Нейтрофилы, ×10 ⁹ кл/л	3,72±0,36	3,87±0,60	3,79±0,31	3,71±0,24	↓2 %
Эозинофилы, ×10 ⁹ кл/л	0,15±0,03	0,18±0,03	0,16±0,01	0,22±0,03	↑38 %
CD3 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	1,06±0,06	1,05±0,08	1,11±0,05	0,98±0,04*	↓12 %
CD4 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,49±0,04	0,49±0,07	0,55±0,03	0,46±0,02*	↓17 %
CD8 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,40±0,02	0,47±0,03	0,47±0,03	0,39±0,02	↓17 %
CD10 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,36±0,03	0,42±0,03	0,42±0,02	0,37±0,05	↓12 %
CD19 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,44±0,06	0,48±0,08	0,32±0,03	0,58±0,02*	↑81 %
CD16 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,34±0,03	0,26±0,03	0,32±0,02	0,26±0,02*	↓19 %
CD71 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,44±0,04	0,48±0,03	0,46±0,02	0,44±0,03	↓4 %
CD95 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,39±0,02	0,42±0,05	0,39±0,02	0,41±0,02	↑5 %
IgM, г/л	1,71±0,09	1,99±0,16	1,68±0,11	1,98±0,14	↑18 %
IgG, г/л	17,78±0,33	18,77±0,45	19,58±0,42	18,18±0,34	↓7 %
IgA, г/л	1,64±0,26	1,79±0,43	1,32±0,28	2,14±0,27*	↑62 %
IgE, г/л	46,20±8,60	32,35±5,60	45,18±9,93	38,36±5,17	↓15 %
TNF-α, пг/мл	11,43±1,84	11,52±2,16	11,91±1,47	11,40±1,18	↓4 %
IFN-γ, пг/мл	12,01±1,01	13,08±3,39	12,39±1,34	11,78±1,07	↓5 %

Продолжение таблицы 15

IL-6, пг/мл	9,37±1,69	16,79±3,24*	10,33±2,06	12,76±1,81	↑24 %
IL-10, пг/мл	5,78±0,50	6,13±0,91	5,85±0,43	7,21±0,72	↑23 %
ЦИК, г/л	3,33±0,28	3,35±0,39	3,34±0,22	3,62±0,13	↑8 %
Процент фагоцитирующих нейтрофилов, %	49,19±1,52	45,22±1,23	47,76±1,12	46,22±0,94	↓3 %

Примечание: данные представлены в виде (M±m); * - $p<0,05$, ***- $p<0,001$ – достоверность различия и ↑ ↓ - повышение, понижение параметров крови при пониженном уровне апоВ, апоА-I относительно референсного предела содержания у женщин Архангельской области.

Придерживаемся данных последних научных исследований, что более пристальное внимание следует обращать на функциональную активность ЛПВП, которая зависит от их протеомного и липидного состава (Серебрякова В.Н. с соавт., 2014). Учитывая, что недостаточность структурного апоА-I-лиганда обуславливает нарушение функциональной активности ЛПВП (Гуцол Л.О. с соавт., 2019), представляло интерес изучить параметры системы крови при значениях апоА-I меньше первого квартиля Q1 (<96,50 мг/дл) и больше четвертого квартиля Q4 (> 131,50 мг/дл).

У женщин Архангельской области при значениях апоА-I <96,50 мг/дл наблюдаются более высокие значения соотношения апоВ/апоА-I (таблица 16). Пониженный уровень содержания апоА-I (< 115 мг/дл и < 96,50 мг/дл) ассоциирован со снижением на 12-13 % уровня зрелых Т-лимфоцитов (CD3⁺), на 19-22 % натуральных киллеров (CD16⁺) на фоне увеличения на 76-81 % содержания В-лимфоцитов (CD19⁺) (таблица 16, рисунок 11).

Таблица 16 - Порядок липидных фракций при пониженных концентрациях апоА-I у женщин Архангельской области

Показатель, ед. изм.	Референсный предел	апоА-I больше Q4-квартиля >131,50 мг/дл n = 93	апоА-I меньше Q1-квартиля <96,50 мг/дл n = 93	% - изменение
ОХС, ммоль/л	2,09–6,20	4,68±0,23	4,98±0,39	↑6,4 %
ХС-ЛПНП, ммоль/л	0–3,30	2,39±0,23	2,22±0,31	↓7,1 %

Продолжение таблицы 16

ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,90–1,90	1,97±0,21	1,82±0,23	↓7,6 %
ТГ, ммоль/л	0,50–2,20	1,56±0,13	1,72±0,10	↑10,3 %
ФЛ, ммоль/л	2,00–3,00	3,53±0,15	3,36±0,22	↓4,8 %
апоВ, мг/дл	52,00–138,00	59,80±3,51	73,11±5,32**	↑22,3%
апоА-I, мг/дл	115,00–220,00	161,09±3,02	77,98±3,25***	↓51,6 %
апоВ/апоА-I, усл.ед.	до 1,00	0,39±0,02	1,07±0,22***	↑174,4 %
Индекс атерогенности	< 3,00	1,83±0,26	2,09±0,36*	↑14,2 %

Примечание: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ - достоверность различия и ↑ ↓ - повышение, понижение параметров крови при значении апоА-I меньше первого квартиля Q1 <96,50 мг/дл у женщин Архангельской области.

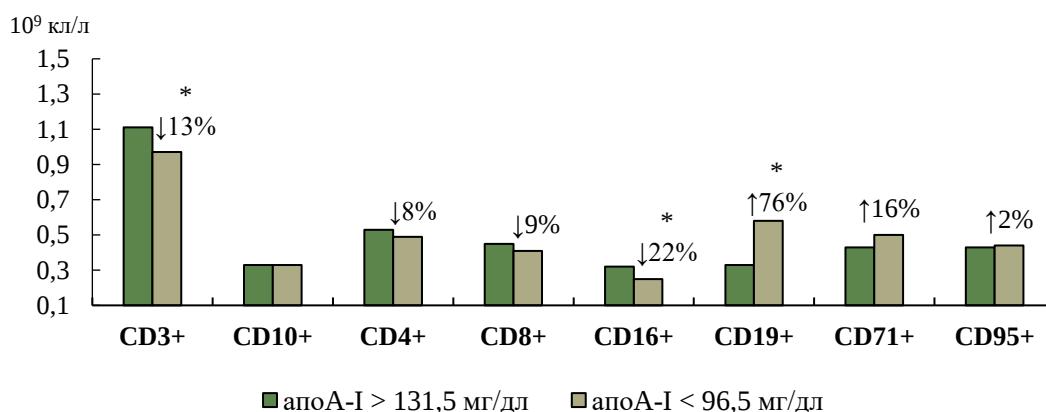


Рисунок 11 - Содержание субпопуляций лимфоцитов при пониженных концентрациях апоА-I у женщин Архангельской области

Примечание: * - $p < 0,05$ - достоверность различия и ↑ ↓ - повышение, понижение параметров крови при апоА-I меньше квартиля Q1 <96,50 мг/дл у женщин Архангельской области.

Анализ корреляционных связей липопротеидов и структурных апопротеинов с параметрами крови свидетельствует о влиянии уровня триглицеридов на изменение соотношения липидных компонентов, конформации апоВ–лиганда ЛПНП (таблица 17).

Увеличение концентраций TNF-α является отображением усиления цитокиновых реакций, ассоциированных преимущественно с повышенными концентрациями ЛПНП (Covarrubias R. et al., 2014). По нашему мнению, повышенные концентрации ЛПНП и дефицит апоВ, апоА-I у женщин Архангельской области могут свидетельствовать о начальных

этапах нарушения липидного обмена в результате недостаточности лигандного обеспечения.

Таблица 17 - Коэффициенты корреляции липопротеидов и апопротеинов с параметрами системы крови у женщин Архангельской области

Показатель, ед. изм.	↑ ЛПНП	↓ апоВ	↑ ЛПВП	↓ апоА-I
ОХС, ммоль/л	0,52, $p < 0,001$	-	-	-
ТГ, ммоль/л	0,35, $p = 0,032$	-0,34, $p = 0,050$	-	-
CD16 ⁺ , $\times 10^9$ кл/л	0,35, $p = 0,028$	-	-	0,11, $p = 0,048$
CD19 ⁺ , $\times 10^9$ кл/л	-	-	-	-0,13, $p = 0,048$
CD71 ⁺ , $\times 10^9$ кл/л	-0,35, $p = 0,050$	-	-	-
TNF- α , пг/мл	0,85, $p < 0,001$	-	-	-
IL-6, пг/мл	-	-0,34, $p = 0,046$	-	-

Примечание: p – статистическая значимость корреляционного анализа; ↑ ↓ - повышение или понижение содержания относительно референсного предела.

3.1.3 Результаты корреляционного и факторного анализа взаимосвязи белков крови с клеточными и гуморальными компонентами иммунной системы у женщин Архангельской области

У женщин Архангельской области проанализирована взаимосвязь иммунорегуляторных белков и липопротеидов с параметрами крови при помощи корреляционного и факторного анализа (таблица 18 и 19).

В результате факторного анализа получено пять факторов, которые объединяют иммунологические параметры и изучаемые белки крови, высоко коррелирующие между собой ($>0,5$) (таблица 19). Суммарная дисперсия составляет 61,3 %, критерий Кайзера-Мейера-Олкина равен 0,60 (удовлетворительная адекватность).

Таблица 18 - Коэффициенты корреляции изучаемых белков с параметрами крови у женщин Архангельской области

Показатель, ед. изм.	↑ Трансферрин	↓ IgA	↑ ЛПНП	↓ апоА-I ЛПВП
Лимфоциты, 10^9 кл/л	-0,15, $p<0,001$	—	—	—
CD3 ⁺ , 10^9 кл/л	-0,19, $p<0,001$	—	—	—
CD16 ⁺ , 10^9 кл/л	—	—	0,35, $p=0,028$	0,11, $p=0,048$
CD19 ⁺ , 10^9 кл/л	—	—	—	-0,13, $p=0,048$
CD71 ⁺ , 10^9 кл/л	-0,64, $p<0,001$	-0,14, $p=0,038$	-0,35, $p=0,050$	—
CD95 ⁺ , 10^9 кл/л	-0,21, $p<0,001$	—	—	—
IgM, г/л	—	0,20, $p<0,001$	—	—
IgG, г/л	—	0,11, $p=0,018$	—	—
IgE, г/л	—	0,12, $p=0,017$	—	—
ЦИК, г/л	0,14, $p<0,001$	—	—	—
IL-10, пг/мл	-0,23, $p<0,001$	—	—	—
IFN- γ , пг/мл	0,17, $p<0,001$	-0,12, $p=0,016$	—	—
IL-6, пг/мл	0,33, $p<0,001$	—	—	—
TNF- α , пг/мл	—	—	0,85, $p<0,001$	—
sCD71, нг/мл	0,11, $p=0,023$	—	—	—

Примечание: ↑ ↓ - повышение или понижение содержания относительно референсного предела.

Таблица 19 - Структура факторов сопряженности параметров системы крови у женщин Архангельской области

Фактор	1	2	3	4	5
Гаптоглобин					
Трансферрин	-0,88				
IgM			0,74		
IgG		0,78			
IgA		0,69			
IgE					0,76
ЛПНП					
ЛПВП					
Лимфоциты					0,75
CD3 ⁺	0,64				
CD8 ⁺				0,62	
CD16 ⁺			0,65		
CD10 ⁺				0,76	
CD19 ⁺					
CD71 ⁺	0,77				
CD95 ⁺					
Фагоцитар. активность нейтрофилов			0,83		
% дисперсии	17,37 %	13,71 %	11,72 %	8,98 %	7,42 %

Высокая степень сопряженности уровня трансферрина и Т-лимфоцитов ($CD3^+$), лимфоцитов с рецептором к трансферрину ($CD71^+$) свидетельствует о возможных изменениях в мембране клеток с нарушением биохимических процессов, блокированием или торможением созревания Т-лимфоцитов (Schaar D.G. et al., 2009; Aba U. et al., 2024).

Сопряженностью IgG и IgA является отображением снижения активности гуморального ответа. Дефицит IgA, вполне вероятно, свидетельствует о нарушении $CD71$ -опосредованного поглощения железа В-лимфоцитами.

IgM сопряжен с уровнем содержания натуральных киллеров ($CD16^+$) и фагоцитарной активностью нейтрофилов, что свидетельствует о целесообразной в конкретных условиях активации клеточного и гуморального звена иммунной системы.

Увеличение содержания натуральных киллеров ($CD16^+$) и цитокинов происходит при повышенных концентрациях ЛПНП. Считаем, что увеличение содержания субпопуляции В-лимфоцитов ($CD19^+$) при пониженном уровне апоА-I ЛПВП свидетельствует о развитии компенсаторной реакции, направленной на предотвращение накопления продуктов обмена.

С помощью корреляционного и факторного анализа определены параметры крови, сопряженные с изучаемыми белками крови (приложение, рисунок 26): 1) увеличение уровня трансферрина и снижение лимфоцитов с рецептором к трансферрину; 2) увеличение концентрации ЛПНП и повышение уровней натуральных киллеров ($CD16^+$) и цитокина $TNF-\alpha$; 3) пониженный уровень апоА-I и увеличение уровня содержания В-лимфоцитов ($CD19^+$).

У женщин Архангельской области не установлено статистически значимого влияния возрастного фактора и уровня половых гормонов на функциональную активность изучаемых белков крови. Наблюдаются возрастные изменения со стороны эндокринной системы: повышение уровней ФСГ, ЛГ и снижение концентрации прогестерона (таблица 20 и 21).

Таблица 20 - Уровень изучаемых белков крови и половых гормонов у женщин Архангельской области I и II зрелого возраста

Показатель, ед. изм.	Референсный предел	I зрелый возраст 21-35 лет n=211	II зрелый возраст 36-55 лет n=161
Гаптоглобин, мг/л	300,0-2000,0	1196,8±28,8	1177,4±29,4
Трансферрин, мг/дл	170,0-340,0	287,6±5,4	298,8±6,5
IgM, г/л	0,7-2,2	1,8±0,1	1,8±0,1
IgG, г/л	7,0-26,0	17,6±0,3	17,5±0,3
IgA, г/л	1,2-5,4	1,9±0,2	1,5±0,1
IgE, МЕ/мл	20,0-100,0	39,7±3,9	40,6±3,7
ЛПНП, ммоль/л	< 3,0	1,8±0,1	2,4±0,1
ЛПВП, ммоль/л	1,0-1,9	1,6±0,2	2,1±0,1
апоВ, мг/дл	52,0-138,0	77,8±6,5	60,1±4,6
апоА-I, мг/дл	115,0-220,0	104,4±7,4	122,4±6,8
ФСГ, МЕ/мл	2,0-12,0 – ФЦ; 10,0-150,0 – М	14,4±4,4	28,7±3,9*
ЛГ, МЕ/мл	0,5-17,0 – ФЦ; 5,0-57,0 – М	17,9±3,9	26,9±3,2*
Пролактин, мМЕ/мл	60,0-600,0 – ФЦ; 64,0-354,0 – М	304,9±47,1	369,6±30,9
Прогестерон, нмоль/л	0,60-4,6 – ФФ; 7,5-80 – ЛФ 0,2 - 5,0 – М	27,8±7,3	11,9±4,0*
Эстрадиол, нмоль/л	0,1-1,1 – ФЦ; <0,3 – М	0,6±0,2	0,4±0,1

Примечание: * - $p < 0,05$, ***- $p < 0,001$ достоверность различия; деление на I и II зрелый возраст согласно физиологической возрастной периодизации (1965 г.); ФЦ - фазы цикла; ФФ - фолликулиновая фаза; ЛФ - лютеиновая фаза; М - менопауза.

Таблица 21 - Уровень изучаемых белков крови и половых гормонов у женщин Архангельской области

Показатель, ед. изм.	Группы сравнения в зависимости от периода репродуктивной функции и старения репродуктивной системы			
	21-30 лет n = 63	31-40 лет n = 186	41-50 лет n = 108	51-55 лет n = 15
Гаптоглобин, мг/л	1211,19±35,92	1184,29±18,33	1147,85±22,47	1189,53±33,56
Трансферрин, мг/дл	282,07±7,31	304,96±9,81	296,28±9,21	288,50±6,31
IgM, г/л	1,81±0,05	1,71±0,04	1,88±0,17	1,65±0,05
IgG, г/л	17,83±0,52	17,42±0,37	17,49±0,48	17,58±0,35
IgA, г/л	1,54±0,22	1,98±0,21	1,34±0,13	1,71±0,11
IgE, МЕ/мл	39,51±4,12	35,37±3,99	36,60±2,98	58,21±6,98
ЛПНП, ммоль/л	2,29±0,15	2,16±0,22	2,56±0,37	2,15±0,30
ЛПВП, ммоль/л	2,01±0,17	1,54±0,21	2,42±0,22	2,06±0,31
апоВ, мг/дл	64,98±6,28	69,21±7,18	62,58±5,82	60,17±5,62
апоА-I, мг/дл	118,41±8,43	114,46±9,22	123,25±10,12	117,52±6,81

Продолжение таблицы 21

ФСГ, МЕ/мл	10,46±1,94	13,64±3,44	29,71±4,81*	44,44±10,47*
ЛГ, МЕ/мл	22,13±7,93	14,64±3,15	32,31±4,24*	30,09±5,25*
Пролактин, мМЕ/мл	259,29±45,34	368,41±54,26	379,23±45,03	346,07±46,68
Прогестерон, нмоль/л	43,28±5,82	19,13±4,49*	9,25±2,10*	13,77±2,52*
Эстрадиол, нмоль/л	0,47±0,17	0,38±0,11	0,46±0,11	0,63±0,14

Примечание: * - $p < 0,05$, ***- $p < 0,001$ - достоверность различия; деление на периоды в зависимости от репродуктивной функции: репродуктивный период 20-40 лет, период менопаузальных проявлений 41-50 лет, 51-55 лет.

Повышенные уровни ФСГ и ЛГ у жительниц северных регионов вне зависимости от фазы цикла свидетельствуют о риске развития репродуктивных нарушений. Возрастные изменения эндокринной функции у жительниц северных и арктических территорий наблюдаются раньше, чем в средних широтах (Елфимова А.Э. с соавт., 2021; Потуткин Д.С. с соавт., 2022).

3.2 Функциональные особенности белков крови в регуляции иммунного гомеостаза у женщин, проживающих на Арктической территории

3.2.1 Состояние клеточного и гуморального компонентов иммунной системы у женщин Мурманской области

У женщин зрелого возраста, занятых умственным трудом и проживающих на Арктической территории относительно референсного предела содержания регистрировали умеренное повышение на 21 % среднего уровня содержания эритроцитов ($>4,7 \times 10^{12}$ кл/л) в 47,1 % случаев с частотой их агрегации в 23,2 %, концентрации гемоглобина (>140 г/л) в 49,3 % случаев были повышены умеренно на 12 % и в 21,4 % случаев установлено выраженное повышение на 82% количества тромбоцитов ($>320 \times 10^9$ кл/л) (рисунок 12), что отображает перестройку системы крови при повышенной потребности в O_2 с увеличением интенсивности эритропоэза в условиях гипоксии.

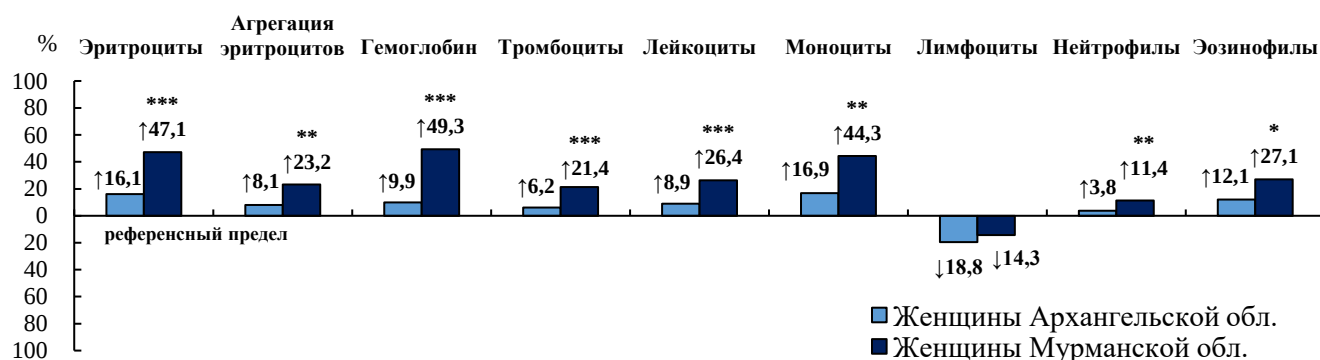


Рисунок 12 - Частота встречаемости повышенного и пониженного уровня содержания параметров крови у женщин Мурманской области

Примечание: ↑ ↓ - повышение или понижение содержания относительно референсного предела;
 * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$ *** - $p < 0,001$ - достоверность различия частоты повышенного, пониженного уровня параметров крови у женщин Мурманской области.

Количество эритроцитов и общее содержание гемоглобина в крови имеют тенденцию к увеличению при увеличении степени воздействия на человека природных факторов северных и арктических территорий (Дегтева Г.Н. с соавт., 2004, 2005). Для жителей северных и арктических территорий характерны относительный тромбоцитоз, повышенная активность агрегационной и секреторной функции тромбоцитов (Громов А.А. с соавт., 2019).

У женщин Мурманской области установлен лейкоцитоз в 26,4 % наряду с регистрацией лейкопении в 5,7 % случаев. Увеличение количества лейкоцитов в крови происходит преимущественно за счет повышения среднего уровня нейтрофилов в 2,4 раза и моноцитов в 3,0 раза ($r = 0,45$ и $0,83$; $p < 0,001$) с частотой повышенных их концентраций в 11,4 % и 44,3 % случаев (рисунок 12).

Активизация иммунокомпетентных клеток у женщин Мурманской области подтверждается множественным регрессионным анализом. Клетки крови, входящие в состав иммунной системы, совместно составляют единую систему в сохранении гомеостаза (Добродеева Л.К. с соавт., 2014, 2021).

$$\text{Лейкоциты} = 0,47 + 1,09 \cdot \text{Моноциты} + 0,99 \cdot \text{Нейтрофилы} + 0,97 \cdot \text{Лимфоциты} + 0,84 \cdot \text{Эозинофилы}$$

($R^2 = 0,994$, уравнение и коэффициенты регрессии значимы $p < 0,001$, $F < 0,001$).

У женщин Мурманской области лимфопения ($<1,5 \times 10^9$ кл/л), регистрируемая в 14,3 % случаев ассоциирована с выраженным снижением на 40-50 % относительно референсного предела содержания среднего уровня Т-хелперов ($CD4^+$ $0,4-0,8 \times 10^9$ кл/л), лимфоцитов, готовых к гибели по механизму апоптоза ($CD95^+$ $0,5-1,1 \times 10^9$ кл/л), лимфоцитов с рецептором к трансферрину ($CD71^+$ $0,5-1,0 \times 10^9$ кл/л) и зрелых Т-лимфоцитов ($CD3^+$ $1,0-2,0 \times 10^9$ кл/л), ($r = 0,59-0,79$, $p < 0,001$) с частотой регистрации пониженных концентраций данных субпопуляций лимфоцитов в 22,8 %, 40,1 %, 57,1 % и 92,1 % случаев (рисунок 13).

Повышение среднего уровня лимфоцитов относительно референсного предела ($>4,0 \times 10^9$ кл/л) в крови в 10,7 % случаев обусловлено выраженным увеличением в 1,8-2,7 раза среднего уровня В-лимфоцитов ($CD19^+$ $0,1-0,7 \times 10^9$ кл/л), лимфоцитов, способных к пролиферации ($CD10^+$ $0,05-0,60 \times 10^9$ кл/л), натуральных киллеров ($CD16^+$ $0,03-0,5 \times 10^9$ кл/л), цитотоксических лимфоцитов ($CD8^+$ $0,2-0,6 \times 10^9$ кл/л) ($r = 0,48-0,72$, $p < 0,001$) с регистрацией повышенных концентраций данных субпопуляций лимфоцитов в 18-53 % случаев (рисунок 13).

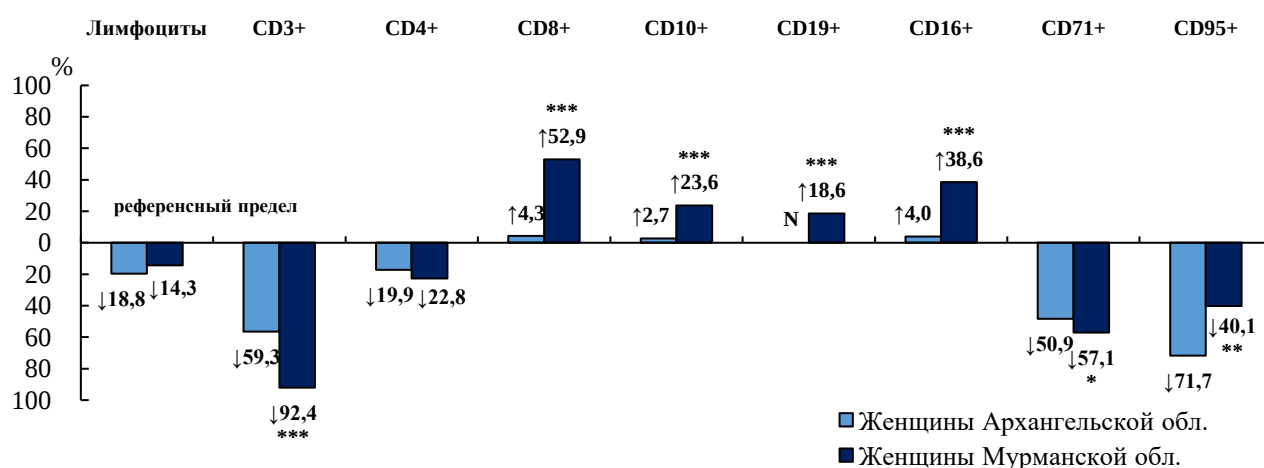


Рисунок 13 - Частота встречаемости повышенного и пониженного уровня содержания субпопуляций лимфоцитов у женщин Мурманской области

Примечание: ↑ ↓ - повышение или понижение содержания относительно референсного предела; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ - достоверность различия частоты пониженного и повышенного содержания субпопуляций лимфоцитов у женщин Мурманской области

У женщин Мурманской области относительно референсного предела содержания регистрировали повышение в 1,2-1,3 раза концентраций $TNF-\alpha$ ($> 20,0$

пг/мл), IL-6 ($> 20,0$ пг/мл) и в 3,4 раза концентраций IFN- γ ($>25,0$ пг/мл) в 21 - 41 % случаев (рисунок 14). Цитокины играют важную роль в регуляции иммунной реакции (Добродеева Л.К. с соавт., 2014; Патракеева В.П., 2015).

В 56-60 % случаев установлено повышение относительно референсного предела содержания в 2,0 раза уровней свободных рецепторов к трансферрину sCD71 (>2900 нг/л) и в 4,0 раза – иммунных комплексов ($>3,6$ г/л) на фоне недостаточности фагоцитарной активности нейтрофилов, регистрируемой в 16,4 % (рисунок 14). С дефицитом фагоцитарной активности нейтрофилов ассоциировано накопление внеклеточного пула рецепторов и иммунных комплексов в циркуляции (Карякина О.Е. с соавт., 2016; Самодова А.В. с соавт., 2019).

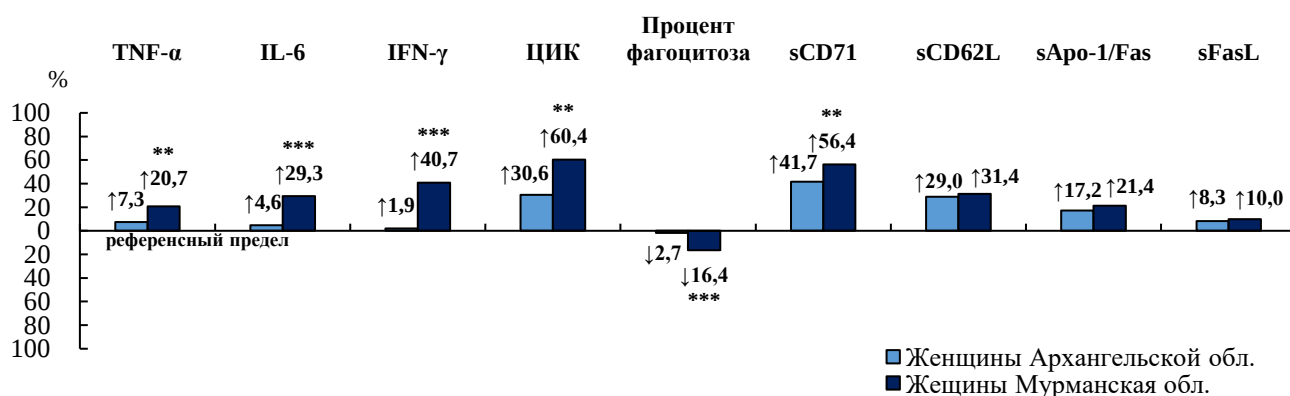


Рисунок 14 - Частота встречаемости повышенного и пониженного уровня содержания цитокинов, свободных форм мембранных рецепторов и активно фагоцитирующих нейтрофилов у женщин Мурманской области

Примечание: $\uparrow \downarrow$ - повышение или понижение содержания относительно референсного предела; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ - достоверность различия частоты пониженного и повышенного уровня параметров крови у женщин Мурманской области.

Таким, образом состояние клеточных и гуморальных компонентов иммунной системы у женщин зрелого возраста, занятых умственным трудом и проживающих на Арктической территории, характеризуется интенсификацией эритропоэза, активизацией цитотоксических лимфоцитов ($CD8^+$), натуральных киллеров ($CD16^+$), В-лимфоцитов ($CD19^+$) на фоне дефицита зрелых Т-лимфоцитов ($CD3^+$), лимфоцитов с рецептором к трансферрину ($CD71^+$) и увеличением концентраций

компонентов внеклеточного пула, преимущественно цитокина IFN- γ , растворимых рецепторов к трансферрину sCD71 и иммунных комплексов.

3.2.2 Функциональные особенности гаптоглобина, трансферрина, иммуноглобулинов и липопротеидов у женщин Мурманской области

Анализ содержания изучаемых белков крови у женщин Мурманской области (n=140) относительно референсного предела выявил значительное в 2-4 раза повышение среднего уровня гаптоглобина в 69,3 % (> 2000 мг/л, n = 97), IgM в 64,3 % ($> 2,2$ г/л, n = 90), IgA в 42,9 % ($> 5,4$ г/л, n = 60) и снижение содержания IgG в 70,0 % ($< 7,0$ г/л, n = 98). Для IgE характерно значительное повышение уровня содержания (> 100 МЕ/мл, n = 25) в 9,0 раз в 17,9 % случаев.

Липидтранспортная система крови у женщин Мурманской области характеризуется умеренным повышением на 20 % концентрации ЛПНП в 25,0 % ($> 3,0$ ммоль/л, n = 35), незначительным на 5 % снижением уровня ЛПВП в 20,7 % ($< 1,2$ ммоль/л, n = 29) и выраженным понижением на 32-38 % уровня содержания апопротеинов апоВ в 21,4 % случаев ($< 52,0$ мг/дл, n = 30) апоА-I в 55,7 % случаев (< 115 мг/дл, n = 78) (рисунок 15 и 16).

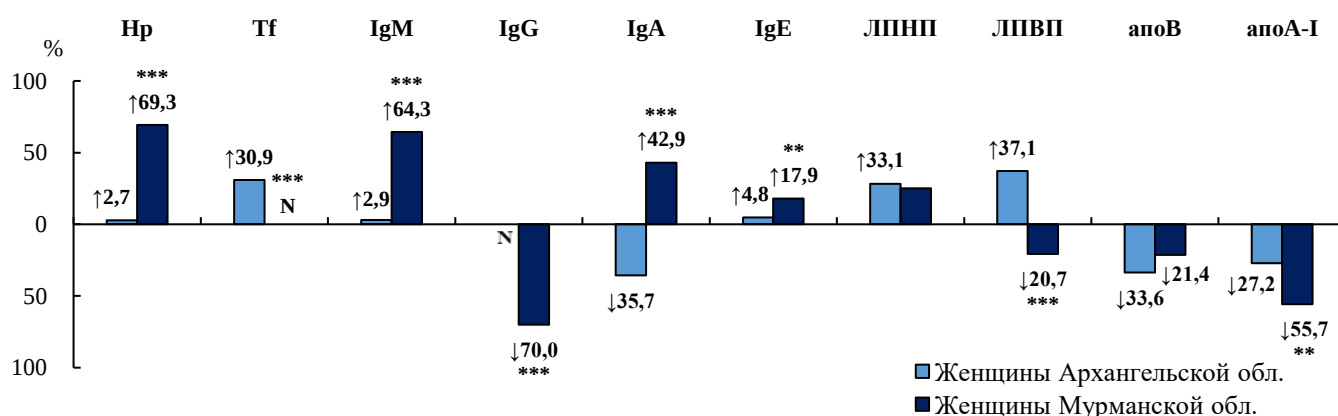


Рисунок 15 - Частота встречаемости повышенного и пониженного уровня гаптоглобина, трансферрина, иммуноглобулинов, липопротеидов, апопротеинов у женщин Мурманской области

Примечание: ↑ ↓ - повышение или понижение содержания относительно референсного предела; Hp - гаптоглобин; Tf - трансферрин; IgM, IgG, IgA, IgE - иммуноглобулины; ЛПНП, ЛПВП - липопротеиды низкой и высокой плотности; апоВ и апоА-I – апопротеины.

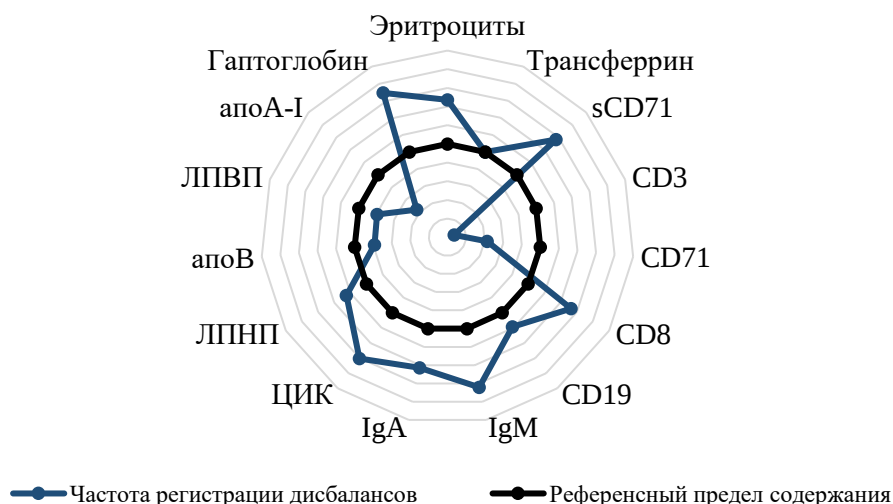


Рисунок 16 - Состояние клеточных, гуморальных компонентов иммунной системы и состав изучаемых белков у жительниц Арктической территории

Гаптоглобин. Средняя концентрация гаптоглобина в крови у жительниц Мурманской области составила $2626,35 \pm 67,72$ мг/л с частотой повышенных концентраций относительно референсного предела содержания (300-2000 мг/л) в 69,3 % случаев, что объясняется «арктической» зоной повышенной частоты гаптоглобина, расположенной на побережье Баренцева моря, в низовьях Мезени и Печоры (Балановская Е.В.с соавт., 2007).

В виду значительной частоты регистрации повышенных концентраций гаптоглобина и широкого предела колебания содержания в крови от 300 до 4980 мг/л представляло интерес проанализировать параметры крови при повышенных концентрациях гаптоглобина относительно референсного предела (>2000 мг/л) и при наиболее повышенных концентрациях гаптоглобина (больше Q4-квантиля > 3440 мг/л) (таблица 22).

У женщин Мурманской области при повышенных (>2000 мг/л) и наиболее повышенных (>3440 мг/л) концентрациях гаптоглобина статистически значимо установлено повышение на 11-36 % среднего уровня содержания лейкоцитов, IgA, sCD71, sFasL и снижение на 40 % повышенных концентраций IFN- γ (таблица 22).

Наиболее повышенные концентрации гаптоглобина (>3440 мг/л) ассоциированы с умеренным увеличением на 16-29 % среднего уровня содержания

зрелых Т-лимфоцитов (CD3⁺), Т-хелперов (CD4⁺), цитотоксических лимфоцитов (CD8⁺), В-лимфоцитов (CD19⁺) (таблица 22). Гаптоглобин при связывании с интегринами взаимодействует с моноцитами, нейтрофилами, макрофагами, натуральными киллерами, Т-хелперами, цитотоксическими лимфоцитами и В-лимфоцитами. Показано, что гаптоглобин стимулирует Th1-иммунный ответ, подавляя высвобождение Th2-цитокинов (El-Ghmati S. M. et al., 2002; Arredouani M. et al., 2003; Huntoon K.M. et al., 2013).

Увеличение содержания гаптоглобина ассоциировано с умеренным повышением на 22-27 % уровня агрегации эритроцитов (с 20,46±0,24 до 25,92±0,27 %; $p < 0,01$), концентрации гемоглобина (с 122,64±1,59 до 149,52±1,73 г/л; $p < 0,001$). Гаптоглобин при высоких концентрациях способен ускорять агрегацию эритроцитов (Соколова И.А., 2010).

Таблица 22 - Параметры системы крови при повышенных концентрациях гаптоглобина у женщин Мурманской области

Показатель, ед. изм.	Гаптоглобин в норме 300-2000 мг/л 30,7 %, n=43	Повышенные концентрации гаптоглобина >2000 мг/л 69,3 %, n=97	Наиболее повышенные концентрации гаптоглобина > 3440,0 мг/л 25 %, n=35	% - изменение
Гаптоглобин, мг/л	1281,05±57,32	3207,11±48,64***	3886,67±57,36***	↑150-203 %
Лейкоциты, ×10 ⁹ кл/л	7,53±0,48	8,83±0,38*	9,58±0,44*	↑17-27 %
Лимфоциты, ×10 ⁹ кл/л	2,81±0,28	2,84±0,22	3,38±0,24	↑1-20 %
Моноциты, ×10 ⁹ кл/л	0,67±0,11	0,74±0,09	0,81±0,12*	↑10-21 %
Нейтрофилы, ×10 ⁹ кл/л	3,89±0,42	5,08±0,44	5,22±0,29*	↑31-34 %
Эозинофилы, ×10 ⁹ кл/л	0,16±0,04	0,17±0,06	0,17±0,03	↑6 %
CD3 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,69±0,13	0,67±0,07	0,83±0,06*	↓3-20 %
CD4 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,63±0,11	0,63±0,06	0,81±0,06**	↑29 %
CD8 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,63±0,13	0,63±0,06	0,76±0,08**	↑21%
CD10 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,63±0,08	0,59±0,07	0,59±0,07	↓6 %
CD19 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,69±0,08	0,69±0,07	0,80±0,07*	↑16 %
CD16 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,84±0,17	0,67±0,09*	0,84±0,11*	↓20-0 %
CD71 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,72±0,09	0,73±0,07	0,77±0,16	↑1-7 %
CD95 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,83±0,11	0,68±0,09	0,74±0,17	↓11-18 %

Продолжение таблицы 22

TNF- α , пг/мл	14,78 $\pm$ 0,47	15,69 $\pm$ 0,51	15,47 $\pm$ 0,48	$\uparrow$ 5-6 %
IFN- γ , пг/мл	108,88 $\pm$ 16,33	69,67 $\pm$ 9,52*	62,48 $\pm$ 14,60*	$\downarrow$ 36-43 %
IL-6, пг/мл	4,04 $\pm$ 0,68	4,21 $\pm$ 0,61	5,03 $\pm$ 0,36	$\uparrow$ 4-25 %
IL-10, пг/мл	14,87 $\pm$ 4,65	15,69 $\pm$ 7,11	6,66 $\pm$ 1,41*	$\downarrow$ 6-55 %
IgM, г/л	3,27 $\pm$ 0,13	2,96 $\pm$ 0,08	2,98 $\pm$ 0,22	$\downarrow$ 9 %
IgG, г/л	6,64 $\pm$ 0,21	7,42 $\pm$ 0,13	7,34 $\pm$ 0,37	$\uparrow$ 11-12 %
IgA, г/л	6,72 $\pm$ 0,15	7,85 $\pm$ 0,16*	7,43 $\pm$ 0,31*	$\uparrow$ 11-17 %
IgE, МЕ/мл	61,15 $\pm$ 13,39	102,81 $\pm$ 19,87	78,89 $\pm$ 24,54	$\uparrow$ 29-68 %
ЦИК, г/л	4,49 $\pm$ 0,52	4,58 $\pm$ 0,45	4,23 $\pm$ 0,71	$\uparrow$ 2 и $\downarrow$ 6 %
sCD71, нг/мл	1790,11 $\pm$ 116,27	2203,91 $\pm$ 118,47*	2209,3 $\pm$ 178,9*	$\uparrow$ 23 %
sCD62L, нг/мл	8,20 $\pm$ 1,34	8,87 $\pm$ 1,13	9,15 $\pm$ 1,39	$\uparrow$ 8-12 %
sApo-1/Fas, пг/мл	57,95 $\pm$ 4,85	59,13 $\pm$ 2,59	60,76 $\pm$ 3,48	$\uparrow$ 2-5 %
sFasL, нг/мл	0,14 $\pm$ 0,05	0,17 $\pm$ 0,03*	0,19 $\pm$ 0,05*	$\uparrow$ 21-36 %
Процент фагоцитирующих нейтрофилов, %	57,22 $\pm$ 3,08	53,74 $\pm$ 1,85	54,38 $\pm$ 2,86	$\downarrow$ 5-6 %

Примечание: данные представлены в виде (M $\pm$ m); * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ - достоверности различия и $\uparrow \downarrow$ - повышение, понижение параметров крови при повышенных концентрациях гаптоглобина относительно референсного предела у женщин Мурманской области.

У жительниц Арктики установлена прямая взаимосвязь гаптоглобина с уровнем содержания зрелых Т-лимфоцитов (CD3⁺), лимфоцитов с рецептором к трансферрину (CD71⁺), IgA и обратная взаимосвязь с цитокинами IFN- γ и IL-10 (таблица 23).

Таблица 23 - Коэффициенты корреляции гаптоглобина с параметрами системы крови у женщин Мурманской области

Показатель, ед. изм.	$\uparrow$ Гаптоглобин
Лейкоциты, $\times 10^9$ кл/л	0,23, $p=0,023$
Лимфоциты, $\times 10^9$ кл/л	0,24, $p=0,037$
CD3 ⁺ , $\times 10^9$ кл/л	0,22, $p=0,038$
CD71 ⁺ , $\times 10^9$ кл/л	0,34, $p=0,023$
IgA, г/л	0,26, $p=0,016$
IFN- γ , пг/мл	-0,26, $p=0,023$
IL-10, пг/мл	-0,32, $p=0,006$

Примечание: p – статистическая значимость корреляционного анализа; $\uparrow$ - повышение содержания относительно референсного предела

При максимально повышенных концентрациях гаптоглобина (>3440 мг/л) более низкий в 2,2 раза уровень IL-10 является немаловажным фактом (таблица 22). Под влиянием IL-10 и IL-6 увеличивается экспрессия высокоаффинного рецептора-мусорщика CD163 на поверхности макрофагов, удаляющих комплексы гаптоглобина, связавшего гемоглобин (Buechler C. et al., 2000; Schaer C.A. et al., 2007; Гусев Е.Ю. с соавт., 2020). Вполне вероятно, что повышение содержания гаптоглобина в крови обеспечивается низким уровнем IL-10 со снижением экспрессии CD163, что сказывается на эффективности клиренса комплексов гаптоглобин-гемоглобин. Увеличение концентраций гаптоглобина в результате снижения эффективности клиренса комплексов Нр-Нб косвенно подтверждается компенсаторным повышением на 10-21 % среднего уровня содержания моноцитов, участвующих в выведении комплексов Нр-Нб при экспрессии CD163 (Гусев Е.Ю. с соавт., 2020; Schaer C.A. et al., 2007) (таблица 22).

Повышенные концентрации гаптоглобина у женщин Мурманской области модулируют активность лимфоцитов с повышением содержания зрелых Т-лимфоцитов ($CD3^+$), Т-хелперов ($CD4^+$), цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD8^+$), В-лимфоцитов ($CD19^+$). Гаптоглобин, вырабатываемый В-клетками селезенки, не участвует в связывании гемоглобина и обеспечивает оптимальный уровень иммунного ответа (Huntoon K.M. et al., 2013).

По данным регрессионного анализа повышение концентрации гаптоглобина ассоциировано со снижением уровня IFN- γ и повышением концентрации IgA. Гаптоглобин имеет свойство снижать уровень IFN- γ , что отображает его противовоспалительное действие (Schaer C.A. et al., 2007; Wulff S. et al., 2010).

$$\text{Гаптоглобин} = 1959,19 - 3,71 \cdot \text{IFN-}\gamma + 128,88 \cdot \text{IgA}$$

($R^2 = 0,371$, уравнение и коэффициенты регрессии значимы $p < 0,001$, $F < 0,001$).

Трансферрин. Повышение потребности в транспорте железа трансферрином направлено на поддержание интенсивности эритропоэза и гемоглобинообразования в условиях Севера и Арктики (Ким Л.Б., 2005). Однако, у

женщин Мурманской области не установлено отклонения содержания трансферрина относительно референсного предела (170-340 мг/дл) (рисунок 17).

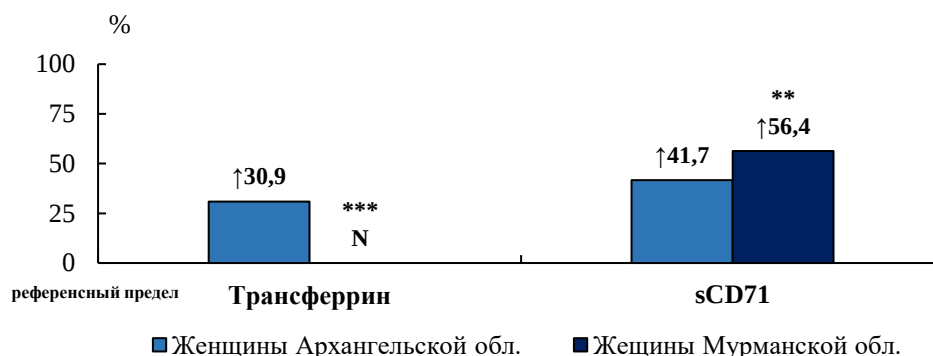


Рисунок 17 - Частота встречаемости повышенного уровня трансферрина и свободного рецептора к трансферрину sCD71 у женщин Мурманской области

Примечание: ↑ - повышение содержания относительно референсного предела;
 * - $p < 0,05$; *** - $p < 0,001$ - достоверность различия частоты повышенных концентраций трансферрина, sCD71 у женщин Мурманской области.

Определенный уровень трансферрина обеспечивает поддержание эффективности эритропоэза, что подтверждается частотой регистрации повышения в 3 раза относительно референсного предела концентраций свободных рецепторов к трансферрину sCD71 (>2900 нг/мл) в 56,4 % случаев (рисунок 17). Уровень sCD71 отражает преимущественно скорость пролиферации эритроидных клеток и не зависит от влияния других факторов.

Трансферрин необходим для обеспечения железом иммунокомпетентных клеток для их активации. Активизация лимфоцитов является энергозатратным процессом и зависит от метаболической программы, микроокружения, обеспеченности энергетическими субстратами (Добродеева Л.К. с соавт., 2014; Шейбак В.М. с соавт., 2018; Зубаткина О.В. с соавт., 2020).

По нашему мнению, пониженные концентрации в 2,7 раза относительно референсного предела лимфоцитов с рецептором к трансферрину (CD71⁺) в 57,1 % случаев у женщин Мурманской области свидетельствует об изменении метаболизма иммунокомпетентных клеток.

Покоящиеся Т-лимфоциты характеризуются низкими метаболическими потребностями, при активации лимфоцитов усиливается метаболизм глюкозы и

аэробный гликолиз. В условиях гипоксии активация HIF оказывает влияние на лимфоциты, происходит повышение эффективности путей выработки энергии посредством повышения активности анаэробного гликолиза. Лимфоциты зависят от трансферрин-опосредованного поглощения железа, в то время как другие типы клеток адаптировали другие механизмы поступления железа, необходимого для поддержания клеточной пролиферации (Шейбак В.М. с соавт., 2018; Cronin J.F. et al., 2019; Stoffel N.U. et al., 2024).

У женщин Мурманской области установлена отрицательная взаимосвязь между уровнями трансферрина и IFN- γ , sCD71 (таблица 24). Вполне вероятно, что отсутствие повышенных концентраций трансферрина определяется отрицательным влиянием IFN- γ , обуславливающим деградацию железотранспортного белка (Цветаева Н.В. с соавт., 2010; Смирнова Л.А., 2013).

Растворимые рецепторы к трансферрину sCD71 способны связывать трансферрин, нейтрализовать его активность и снизить уровни обеспечения клетки железом и клеточной пролиферации (Добродеева Л.К. с соавт., 2014; Долгов В.В. с соавт., 2012).

Таблица 24 - Коэффициенты корреляции трансферрина с параметрами крови у женщин Мурманской области

Показатель, ед. изм.	↓ Трансферрин
IFN- γ , пг/мл	-0,46, $p < 0,001$
IL-6, пг/мл	0,75, $p < 0,001$
sCD71, нг/мл	-0,29, $p < 0,001$

Примечание: p – статистическая значимость корреляционного анализа; ↓ - понижение содержания относительно референсного предела.

По результатам регрессионного анализа уровень трансферрина определяется концентрацией IL-6 и свободных форм рецептора к трансферрину sCD71:

$$\text{Трансферрин} = 266,01 + 1,78 \cdot \text{IL-6} - 3,14 \cdot \text{sCD71}$$

($R^2 = 0,73$; уравнение и коэффициенты регрессии значимы $p < 0,05-0,001$; $F < 0,001$).

Иммуноглобулины. У женщин Мурманской области относительно референсного предела содержания установлено повышение среднего уровня IgM, IgA в 2,2-3,6 раза и IgE в 9,0 раз с частотой регистрации повышенных концентраций IgM ($> 2,2$ г/л), IgA ($> 5,4$ г/л), IgE (> 100 МЕ/мл) в 64,3 %, 42,9 % и 17,9 % соответственно. Определено снижение в 2,5 раза содержания IgG ($< 7,0$ г/л) в 70,0 % случаев (Пашинская К.О. с соавт., 2022) (таблица 25).

Таблица 25 - Средний уровень и частота встречаемости пониженных, повышенных уровней иммуноглобулинов у женщин Мурманской области

Показатель, референсный предел, ед. изм.	Женщины Европейского Севера (Архангельская обл.)			Женщины Арктики (Мурманская обл.)		
	M $\pm$ m	Частота регистрации	К	M $\pm$ m	Частота регистрации	К
IgM 0,7-2,2 г/л	1,78 $\pm$ 0,04	$\uparrow$ 2,9 %	$\uparrow$ 1,6	2,61 $\pm$ 0,08***	$\uparrow$ 64,3 %	$\uparrow$ 2,2
IgG 7,0-26,0 г/л	17,63 $\pm$ 0,12	$\uparrow$ 0,5 %	$\uparrow$ 1,1	3,77 $\pm$ 0,24***	$\downarrow$ 70,0 %	$\downarrow$ 2,4
IgA 1,2-5,4 г/л	1,56 $\pm$ 0,09	$\downarrow$ 35,8 %	$\downarrow$ 3,8	4,56 $\pm$ 0,27***	$\uparrow$ 42,9 %	$\uparrow$ 3,6
IgE до 100 МЕ/мл	41,84 $\pm$ 2,84	$\uparrow$ 4,8 %	$\uparrow$ 4,5	85,77 $\pm$ 8,33***	$\uparrow$ 17,9 %	$\uparrow$ 9,0

Примечание: данные представлены в виде (M $\pm$ m); $\uparrow$ $\downarrow$ - повышение или понижение содержания относительно референсного предела; К - кратность изменения содержания относительно референсного предела; *** - $p < 0,001$ - достоверность различия;

Полученные результаты согласуются с ранее полученными данными обследования коренного населения Арктики, в котором установлено снижение концентрации IgG и выраженное увеличение содержания IgM и IgA (Шубик В.М., 2011). Высокая частота встречаемости пониженных концентраций IgG свидетельствует о недостаточности процесса переключения синтеза иммуноглобулинов с IgM на IgG (Добродеева Л.К. с соавт., 2014; Balashova S.N. et al., 2021)

В условиях гипоксии при активации HIF происходит перепрограммирование клеток на гликолитический метаболизм, что оказывает влияние на ухудшение выработки высокоафинных IgG (Титова О.В. с соавт., 2020). Низкий уровень IgG у женщин Арктической территории может быть обусловлен, в том числе потребностью их концентрации в тканях (Добродеева Л.К. с соавт., 2014)

Повышенные концентрации IgM, IgA и IgE в основном без активного переключения на класс IgG свидетельствуют о более выраженной антигенной стимуляции антителообразования. Данные классы иммуноглобулинов имеют свои особенности и преимущества перед IgG: наибольшее разнообразие специфического распознавания характерно для IgA, более высокая чувствительность в индикации антигена отличает IgE и самая большая валентность свойственна IgM (Добродеева Л.К. с соавт., 2014; Lobo P.I., 2016; Kubagawa H. et al., 2019).

Для женщин Мурманской области характерно значительное повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов в составе с иммуноглобулинами (ЦИК) ($>3,6$ г/л) в 49-79 % случаев. Концентрации ЦИК с IgA и IgM в 1,6 раза выше, чем уровни ЦИК с IgG ($p < 0,001$), что подтверждает активизацию системных реакций продукции секреторных антител (Пашинская К.О. с соавт., 2022) (таблица 26).

Таблица 26 - Средняя концентрация и частота встречаемости повышенных уровней циркулирующих иммунных комплексов у женщин Мурманской области

Показатель, ед. изм.	Референсный предел	Женщины Европейского Севера (Архангельская обл.)		Женщины Арктики (Мурманская обл.)	
		M $\pm$ m	Частота встречаемости повышенных концентраций, %	M $\pm$ m	Частота встречаемости повышенных концентраций, %
ЦИК IgA, г/л	0,60-3,60	1,25 $\pm$ 0,18	—	7,07 $\pm$ 0,39***	$\uparrow$ 79,3 %
ЦИК IgM, г/л	0,60-3,60	2,04 $\pm$ 0,21	$\uparrow$ 6,9 %	7,71 $\pm$ 0,41***	$\uparrow$ 82,1 %
ЦИК IgG, г/л	0,60-3,60	3,39 $\pm$ 0,27	$\uparrow$ 9,8 %	4,52 $\pm$ 0,34*	$\uparrow$ 48,6 %

Примечание: данные представлены в виде (M $\pm$ m); $\uparrow$ - повышение содержания относительно референсного предела; * - $p < 0,05$, *** - $p < 0,001$ – уровень достоверности различия среднего уровня ЦИК у женщин Мурманской области

У жительниц Арктики установлена взаимосвязь увеличения содержания иммуноглобулинов всех классов в крови ($r = 0,41-0,88$; $p < 0,001$), что имеет отображение в однотипности характера изменения параметров крови.

При повышенных концентрациях IgM отмечается выраженное понижение в 1,5-1,8 раза среднего уровня содержания натуральных киллеров (CD16⁺), циркулирующих иммунных комплексов, цитокина IL-6 и увеличение концентрации в 1,8 раза IFN- γ (таблица 27) и в 1,2 раза растворимых рецепторов к трансферрину sCD71 ($1883,71 \pm 139,30$ и $1554,13 \pm 75,75$ нг/мл, $p < 0,05$).

При повышенных концентрациях IgA наблюдается понижение в 1,5-1,8 раза уровня содержания натуральных киллеров (CD16⁺), цитокина IL-6 и увеличение в 1,8 раза концентраций IFN- γ (таблица 28). При повышенных концентрациях IgA статистически значимо установлено увеличение в 1,1-1,8 раз средних уровней внеклеточного пула рецепторов: sApo-1/Fas ($60,99 \pm 2,12$ и $52,37 \pm 3,96$ пг/мл, $p < 0,05$), sCD71 ($2173,81 \pm 165,23$ и $1558,82 \pm 79,84$ нг/мл, $p < 0,05$), sFasL ($0,16 \pm 0,02$ и $0,09 \pm 0,02$, $p < 0,05$).

Таблица 27 - Параметры системы крови при повышенных концентрациях IgM у женщин Мурманской области

Показатель, ед. изм.	Содержание IgM в норме 0,90-2,20 г/л 34,6 % (n = 48)	Повышенный уровень IgM > 2,20 г/л 64,3 % (n = 90)	Содержание IgM в норме (n = 48)	Повышенный уровень IgM (n = 48)	% - изменение
	Неоднородные по числу наблюдений группы сравнения		Сопоставимые по числу наблюдений группы сравнения		
IgM, г/л	1,49±0,04	3,25±0,06***	1,49±0,04	3,11±0,08***	↑109-118%
Лейкоциты, ×10 ⁹ кл/л	7,59±0,24	7,13±0,19	7,59±0,24	7,64±0,36	↓1-6%
Лимфоциты, ×10 ⁹ кл/л	2,97±0,12	2,57±0,12*	2,97±0,12	2,71±0,14	↓9-13%
Моноциты, ×10 ⁹ кл/л	0,64±0,08	0,63±0,04	0,64±0,08	0,65±0,07	↓2%
Нейтрофилы, ×10 ⁹ кл/л	3,68±0,28	3,76±0,16	3,68±0,28	3,98±0,14*	↑2-8%
Эозинофилы, ×10 ⁹ кл/л	0,29±0,04	0,24±0,02	0,29±0,04	0,19±0,03	↓17-34%
CD3 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,62±0,05	0,58±0,03	0,62±0,05	0,64±0,04	↓6% и ↑3%
CD4 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,63±0,05	0,58±0,04	0,63±0,05	0,63±0,05	↓0-8%
CD8 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,67±0,05	0,59±0,04	0,67±0,05	0,62±0,05	↓7-12%
CD10 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,58±0,08	0,49±0,04	0,58±0,08	0,44±0,03	↓16-24%
CD19 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,51±0,03	0,56±0,04	0,51±0,03	0,58±0,04*	↑10-14%
CD16 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,93±0,09	0,58±0,05*	0,93±0,09	0,56±0,07*	↓38-40%

Продолжение таблицы 27

CD71 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,65±0,08	0,52±0,03*	0,65±0,08	0,57±0,05	↓12-20%
CD95 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,63±0,08	0,55±0,04	0,63±0,08	0,58±0,07	↓8-13%
TNF-α, пг/мл	14,06±0,52	14,51±0,75	14,06±0,52	14,32±0,68	↑2-3%
IFN-γ, пг/мл	32,47±6,83	59,98±6,98**	32,47±6,83	58,79±9,16***	↑81-85%
IL-6, пг/мл	17,49±1,67	9,59±0,94***	17,49±1,67	7,80±1,34***	↓45-55%
IL-10, пг/мл	11,30±2,38	19,94±3,17	11,30±2,38	14,28±2,40	↑26-76%
ЦИК, г/л	7,43±0,71	4,92±0,32*	7,43±0,71	5,39±1,92*	↓27-34%
Процент активно фагоцитирующих нейтрофилов, %	52,57±3,97	54,04±1,25	52,57±3,97	54,45±1,92	↑3-4%

Примечание: данные представлены в виде (M±m); * - p < 0,05, *** - p < 0,001 – достоверность различия и ↑ ↓ - повышение, понижение параметров крови при повышенных концентрациях IgM относительно референсного предела у женщин Мурманской области.

Таблица 28 - Параметры системы крови при повышенных концентрациях IgA у женщин Мурманской области

Показатель, ед. изм.	Содержание IgA в норме 1,2–5,4 г/л 57,6 % (n = 72)	Повышенный уровень IgA > 5,4 г/л 42,9 % (n = 60)	Содержание IgA в норме (n = 60)	Повышенный уровень IgA (n =60)	% - изменение
	Неоднородные по числу наблюдений группы сравнения		Сопоставимые по числу наблюдений группы сравнения		
IgA, г/л	2,17±0,13	7,89±0,21***	2,18±0,14	7,89±0,21	↑263%
Лейкоциты, ×10 ⁹ кл/л	6,93±0,15	7,91±0,21*	6,99±0,17	7,91±0,21*	↑13-14%
Лимфоциты, ×10 ⁹ кл/л	2,81±0,13	2,51±0,16*	2,81±0,13	2,51±0,16*	↓11%
Моноциты, ×10 ⁹ кл/л	0,62±0,06	0,67±0,06	0,64±0,05	0,67±0,06	↑5-8%
Нейтрофилы, ×10 ⁹ кл/л	3,11±0,11	4,52±0,09***	2,99±0,06	4,52±0,09***	↑45-51%
Эозинофилы, ×10 ⁹ кл/л	0,29±0,03	0,21±0,02*	0,31±0,03	0,21±0,02*	↓28-32%
CD3 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,57±0,04	0,61±0,05	0,59±0,04	0,61±0,05	↑3-7%
CD4 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,62±0,07	0,56±0,04	0,62±0,06	0,56±0,04	↓10%
CD8 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,68±0,06	0,55±0,04*	0,69±0,07	0,55±0,04*	↓19-20%
CD10 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,51±0,05	0,54±0,06	0,51±0,05	0,54±0,06	↑6%
CD19 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,45±0,02	0,65±0,05***	0,44±0,02	0,65±0,05***	↑44-48%
CD16 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,84±0,11	0,56±0,05*	0,83±0,07	0,56±0,05*	↓33%

Продолжение таблицы 28

CD71 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,55±0,05	0,57±0,05	0,54±0,05	0,57±0,05	↑4-6%
CD95 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,57±0,04	0,59±0,06	0,58±0,05	0,59±0,06	↑2-4%
TNF-α, пг/мл	13,73±0,48	14,49±0,64	13,84±0,53	14,49±0,64	↑5-6%
IFN-γ, пг/мл	24,42±4,27	75,27±7,27	26,68±4,79	75,27±7,27***	↑182-208%
IL-6, пг/мл	20,18±1,18	4,44±0,50***	20,11±1,35	4,44±0,50***	↓78%
IL-10, пг/мл	5,32±0,55	19,47±5,46	5,56±0,58	19,47±5,46	↑250-266%
ЦИК, г/л	7,83±0,66	4,96±0,38	8,03±0,52	4,96±0,38	↓37-38%
Процент активно фагоцитирующих нейтрофилов, %	56,75±2,68	53,53±1,29	56,75±2,68	53,53±1,29	↓6%

Примечание: данные представлены в виде (M±m); * - p < 0,05, ** - p < 0,01, *** - p < 0,001 - достоверность различия и ↑ ↓ - повышение, понижение параметров крови при повышенных концентрациях IgA относительно референсного предела у женщин Мурманской области.

При повышенных концентрациях IgE наиболее выражено происходит повышение концентрации TNF-α на 55 % и снижение IL-10 на 69 % (таблица 29).

Таблица 29 - Параметры системы крови при повышенных концентрациях IgE у женщин Мурманской области

Показатель, ед. изм.	IgE в норме <100 МЕ/мл 82,1 % (n = 115)	Повышенный уровень IgE > 100 МЕ/мл 17,9 % (n = 25)	IgE в норме <100 МЕ/мл (n = 25)	Повышенный уровень IgE > 100 МЕ/мл (n = 25)	% - изменение
	Неоднородные по числу наблюдений группы сравнения		Сопоставимые по числу наблюдений группы сравнения		
IgE, МЕ/мл	29,31±2,72	264,47±18,90***	28,84±3,71	264,47±18,90***	↑802%
Лейкоциты, ×10 ⁹ кл/л	7,66±0,16	7,05±0,19	7,81±0,54	7,05±0,19	↓8%
Лимфоциты, ×10 ⁹ кл/л	2,63±0,15	2,43±0,16	2,39±0,18	2,43±0,16	↓8%
Моноциты, ×10 ⁹ кл/л	0,73±0,06	0,61±0,08	0,76±0,11	0,61±0,08	↓16%
Нейтрофилы, ×10 ⁹ кл/л	4,06±0,11	3,81±0,13	4,36±0,20	3,81±0,13	↓6%
Эозинофилы, ×10 ⁹ кл/л	0,23±0,02	0,17±0,04	0,25±0,05	0,17±0,04	↓26%
CD3 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,58±0,04	0,60±0,06	0,54±0,03	0,60±0,06	↑3%
CD4 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,60±0,06	0,57±0,05	0,59±0,04	0,57±0,05	↓5%
CD8 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,62±0,06	0,60±0,05	0,61±0,05	0,60±0,05	↓3%
CD10 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,54±0,06	0,50±0,04	0,47±0,05	0,50±0,04	↓7%

Продолжение таблицы 29

CD19 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,57±0,04	0,58±0,06	0,48±0,05	0,58±0,06	↑2%
CD16 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,68±0,11	0,57±0,07	0,71±0,05	0,57±0,07	↓16%
CD71 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,58±0,05	0,57±0,04	0,55±0,05	0,57±0,04	↓2%
CD95 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,61±0,06	0,57±0,05	0,58±0,05	0,57±0,05	↓7%
TNF-α, пг/мл	13,84±0,63	21,49±0,72	15,21±0,59	21,49±0,72	↑55%
IFN-γ, пг/мл	55,95±6,22	43,98±7,98	43,38±9,05	43,98±7,98	↓21%
IL-6, пг/мл	10,72±1,05	13,11±1,95	10,31±2,01	13,11±1,95	↑22%
IL-10, пг/мл	20,76±3,28	6,44±0,58	13,74±5,15	6,44±0,58	↓69%
ЦИК, г/л	6,38±0,54	6,52±0,72	6,03±0,62	6,52±0,72	↑2%
Процент активно фагоцитирующих нейтрофилов, %	54,91±1,26	50,59±1,57	53,37±2,17	50,59±1,57	↓8%

Примечание: данные представлены в виде (M±m); *** - p < 0,001 – достоверность различия и ↑ ↓ - повышение, понижение параметров крови при повышенных концентрациях IgE относительно референсного предела у женщин Мурманской области.

Пониженный уровень IgG ассоциирован с умеренным понижением в 1,2-1,4 раза среднего уровня нейтрофилов, зрелых Т-лимфоцитов (CD3⁺), лимфоцитов способных к пролиферации (CD10⁺), В-лимфоцитов (CD19⁺), значительным понижением в 2,7-4,0 раза концентраций IFN-γ, IL-10 и повышением в 4,0 раза уровня IL-6 (таблица 30).

Таблица 30 - Параметры системы крови при пониженных концентрациях IgG у женщин Мурманской области

Показатель, ед. изм.	Содержание IgG в норме 30,0 % (n = 42)	Пониженный уровень IgG 70,0 % (n = 98)	Содержание IgG в норме (n = 42)	Пониженный уровень IgG (n = 42)	% - изменение
	Неоднородные по числу наблюдений группы сравнения		Сопоставимые по числу наблюдений группы сравнения		
IgG, г/л	8,47±0,17	3,47±0,15***	8,47±0,17	3,51±0,36***	↓59%
Лейкоциты, ×10 ⁹ кл/л	8,08±0,30	7,03±0,22*	8,08±0,30	7,13±0,15	↓13%
Лимфоциты, ×10 ⁹ кл/л	2,73±0,14	2,66±0,10	2,73±0,14	2,74±0,16	↓3%
Моноциты, ×10 ⁹ кл/л	0,72±0,09	0,62±0,04	0,72±0,09	0,62±0,06	↓14%
Нейтрофилы, ×10 ⁹ кл/л	4,49±0,21	3,43±0,16**	4,49±0,21	3,43±0,22**	↓24%
Эозинофилы, ×10 ⁹ кл/л	0,19±0,03	0,27±0,02*	0,19±0,03	0,31±0,03*	↑42-63%

Продолжение таблицы 30

CD3 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,69±0,08	0,55±0,03*	0,69±0,08	0,53±0,04*	↓20-23%
CD4 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,62±0,06	0,58±0,03	0,62±0,06	0,61±0,05	↓2-6%
CD8 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,62±0,06	0,63±0,03	0,62±0,06	0,64±0,04	↑2-3%
CD10 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,64±0,08	0,47±0,02*	0,64±0,08	0,46±0,03*	↓27%
CD19 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,64±0,07	0,50±0,03*	0,64±0,07	0,52±0,04*	↓19-22%
CD16 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,69±0,08	0,63±0,05	0,69±0,08	0,66±0,09	↓4-9%
CD71 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,63±0,06	0,53±0,03	0,63±0,06	0,59±0,05	↓6-16%
CD95 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,66±0,09	0,54±0,03	0,66±0,09	0,55±0,05	↓18%
TNF-α, пг/мл	13,78±2,52	17,99±1,32	13,78±2,52	14,39±1,15	↑3-4%
IFN-γ, пг/мл	85,60±10,08	31,81±5,22***	85,60±10,08	26,32±7,41**	↓63-69%
IL-6, пг/мл	3,86±0,38	15,81±1,27***	3,86±0,38	16,27±2,06***	↑316%
IL-10, пг/мл	25,01±9,11	6,11±0,68**	25,01±9,11	4,08±0,25**	↓76-84%
ЦИК, г/л	4,71±0,36	7,23±0,43**	4,71±0,36	6,97±0,63**	↑48-54%
Процент активно фагоцитирующих нейтрофилов, %	54,40±1,81	53,12±1,82	54,40±1,81	51,13±1,93	↓2-6%

Примечание: данные представлены в виде (M±m); * - p < 0,05, ** - p < 0,01, *** - p < 0,001 – достоверность различия и ↑ ↓ - повышение, понижение параметров крови при пониженных концентрациях IgG относительно референсного предела у женщин Мурманской области.

Согласно анализу коэффициентов корреляции иммуноглобулинов с параметрами крови, увеличение концентраций IgM, IgA компенсирует снижение гуморального иммунитета, проявляющееся снижением IgG у женщин Мурманской области (таблица 31).

Таблица 31 - Коэффициенты корреляции иммуноглобулинов с параметрами системы крови у женщин Мурманской области

Показатель, ед. изм.	↑ IgM	↓ IgG	↑ IgA	↑ IgE
Лейкоциты, ×10 ⁹ кл/л	–	0,23, p=0,006	0,18, p=0,030	–
Нейтрофилы, ×10 ⁹ кл/л	–	0,16, p=0,001	0,22, p=0,001	–
Эозинофилы, ×10 ⁹ кл/л	–	-0,23, p=0,021	-0,21, p=0,021	–
Лимфоциты, ×10 ⁹ кл/л	-0,15, p=0,05	–	–	–
CD10 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	–	0,18, p=0,029	–	–
CD71 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	–	0,19, p=0,023	–	–
CD19 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	–	0,30, p=0,002	0,26, p=0,002	–
CD16 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	-0,23, p=0,025	–	–	–
IFN-γ, пг/мл	0,32, p=0,001	0,55, p=0,001	0,49, p=0,001	–

Продолжение таблицы 31

IL-6, пг/мл	-0,42, p=0,001	-0,89, p=0,001	-0,82, p=0,001	–
sCD71, нг/мл	–	0,31, p=0,001	0,35, p=0,001	–
sApo-1/Fas, пг/мл	–	–	0,36, p=0,006	–
sFasL, пг/мл	–	0,32, p=0,023	0,28, p=0,023	0,23, p=0,050
ЦИК IgA, г/л	-0,26, p=0,001	-0,48, p=0,001	-0,42, p=0,001	–
ЦИК IgM, г/л	-0,21, p=0,011	-0,37, p=0,011	-0,33, p=0,011	–
ЦИК IgG, г/л	–	-0,24, p=0,014	-0,21, p=0,014	–

Примечание: p - статистическая значимость корреляционного анализа; ↑ ↓ - повышение или понижение содержания относительно референсного предела.

У жителей Арктики увеличение концентраций IgM и IgA ассоциировано с повышением уровня IFN- γ в 1,8-3,0 раза (таблица 28 и 29). IFN- γ усиливает синтез иммуноглобулинов В-лимфоцитами и переключение синтеза на IgM (Kubagawa H. et al., 2019). Кроме того, IFN- γ способствует поддержанию активации гипоксией индуцируемого фактора HIF, участвующего в обеспечении оптимальной доставки кислорода, регуляции метаболизма и поддержании выживаемости иммунокомпетентных клеток в условиях гипоксии (Michels C., 2004; Haddad J.J. et al., 2005; Tao J.H. et al., 2015).

У женщин Арктической территории повышенные концентрации IgM и IgA ассоциированы со снижением уровня натуральных киллеров CD16⁺ в 1,5-1,6 раза (таблица 27 и, 28), однако, по данным регрессионного анализа подтверждается взаимосвязь IgM с уровнем содержания натуральных киллеров (таблица 32).

IgM участвуют в регуляции интенсивности иммунного ответа по механизму ограничения посредством связывания со специализированными поверхностными мембранными рецепторами клеток, в том числе с CD5, CD4, CD8, HLA-DR (Poe J.C. et al., 2001; Servettaz A. et al., 2008; Kubagawa H. et al., 2019). Снижение активности натуральных киллеров и цитотоксических лимфоцитов у жителей Арктики способствует ограничению напряженности иммунной реакции при приоритетном формировании гуморальных реакций, в том числе аутоиммунных (Евсеева И.В., 2010; Лютфалиева Г.Т. с соавт., 2007, 2014).

Таблица 32 - Результаты регрессионного анализа взаимосвязи иммуноглобулинов с параметрами крови у женщин Мурманской области

Уравнение регрессии	Коэффициент детерминации	р-уровень
$IgM = 2,37 + 0,11 * IgA - 0,37 * CD16^+$	$R^2=0,438$	$p<0,001$
$IgG = 13,44 + 0,37 * IgA - 0,18 * IL6 - 0,03 * \text{Трансферрин}$	$R^2=0,925$	$p<0,001$
$IgA = 4,88 + 0,41 * IgG - 0,25 * \text{Лейк} + 0,44 * \text{Нейтр} - 0,10 * IL-6$	$R^2=0,866$	$p<0,001$
$IgE = 57,45 + 171,52 * sFasL$	$R^2=0,232$	$p<0,001$

Активизация синтеза иммуноглобулинов обусловлена потребностью обеспечения эффективности выведения антигенов и аутоантигенов. У здорового человека аутоантитела постоянно находятся в физиологической концентрации. Секреция аутоантител у практически здоровых людей ограничивается преимущественно синтезом IgM без заметного переключения на синтез IgG. (Седых С.Е. с соавт., 2013; Добродеева Л.К. с соавт., 2014). Об активизации аутоантителообразования у женщин Арктической территории свидетельствует высокая частота регистрации аутоантител к двуспиральной ДНК, к РНК и к окислено-модифицированным ЛПНП (таблица 33).

Таблица 33 - Средний уровень содержания и частота встречаемости повышенных концентраций аутоантител у женщин Мурманской области

Показатель, ед. изм.	Средние титры и средний уровень содержания антител	Референсный предел	Частота встречаемости повышенных концентраций
АТ к ds-DNA (ДНК), МЕ/мл	$81,52 \pm 0,71$	< 50	57,14 %
АТ к RNP, МЕ/мл	$2,27 \pm 0,65$	$< 1,0$	10,41 %
АТ к оЛПНП, МЕд/мл	$242,37 \pm 19,60$	< 315	16,27 %

Примечание: ds-DNA - двуспиральная ДНК, RNP – рибонуклеопротеины, оЛПНП - окислено-модифицированные липопротеиды низкой плотности.

Высвобождение комплекса ядерных антигенов обусловлено клеточно-опосредованной цитотоксической активностью иммунокомпетентных клеток и вызывает синтез аутоантител к ДНК и РНК. Липопротеиды приобретают

аутоантигенные свойства при их модификации и изменении структурно-функциональных свойств. Формирование антител к оЛПНП направлено на их выведение из кровотока (Лютфалиева Г.Т., 2011; Добродеева Л.К. с соавт., 2014).

Липопроотеиды и апопротеины. Для женщин Мурманской области ($n = 140$) относительно референсного предела характерно умеренное повышение на 20 % концентрации ЛПНП в 25,0 % и незначительное понижение на 5 % концентрации ЛПВП в 20,7 % случаев. Для апопротеинов характерно выраженное снижение на 32-37 % апоВ и апоА-I в 21,4 % и 55,7 % случаев (таблица 34).

Таблица 34 - Уровень содержания и частота повышенных и пониженных концентраций липопроотеидов и апопротеинов у женщин Мурманской области

Показатель, ед. изм.	Референсный предел	Среднее содержание	Частота пониженных концентраций	Частота повышенных концентраций	% - отклонение от референс. значения
ЛПНП, ммоль/л	0,00–3,00	$2,39 \pm 0,14$	–	25,0 %, $n = 35$	$\uparrow 20$ %
ЛПВП, ммоль/л	1,00-1,90	$1,69 \pm 0,15$	20,7 %, $n = 29$	–	$\downarrow 5$ %
апоВ, мг/дл	52,00–138,00	$64,11 \pm 1,10$	21,4 %, $n = 30$	–	$\downarrow 38$ %
апоА-I, мг/дл	115,00–220,00	$118,02 \pm 2,41$	55,7 %, $n = 78$	–	$\downarrow 32$ %

Примечание: $\uparrow \downarrow$ - повышение или понижение содержания относительно референсного предела.

Для женщин Арктической территории характерен более высокий в 3 раза уровень триглицеридов (ТГ) в крови и более низкое содержание в 2 раза общих фосфолипидов (ФЛ) и в 1,3 раза – ЛПВП по сравнению с женщинами Европейского Севера (таблица 35).

У жительниц Арктики повышенные концентрации ЛПНП ($> 3,0$ ммоль/л) ассоциированы с умеренным снижением на 20 % среднего уровня апоВ-лиганда, повышенной концентрации IFN- γ и выраженным увеличением на 39% концентрации свободных форм рецепторов к трансферрину sCD71 (Таблица 36).

При пониженном содержании ЛПВП ($< 1,0$ ммоль/л) у жительниц Арктики статистически значимо установлено умеренное снижение уровня апоА-I-лиганда

на 16 % и увеличение концентраций натуральных киллеров (CD16⁺) на 11 % (таблица 36).

Таблица 35 - Параметры липидного профиля у женщин Европейского Севера и Арктической территории

Показатель, ед. изм.	Референсный предел	Женщины Европейского Севера (Архангельская обл.) (n=372)	Женщины Арктики (Мурманская обл.) (n=140)
ОХС, ммоль/л	2,09–6,20	4,57±0,15	5,47±0,20
ХС-ЛПНП, ммоль/л	0,00–3,00	2,07±0,11	2,39±0,14
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,00–1,90	2,16±0,16	1,69±0,15*
ТГ, ммоль/л	0,50–2,20	1,62±0,06	4,82±0,26***
ФЛ, ммоль/л	2,00–3,00	3,68±0,15	1,91±0,07***
апоВ, мг/дл	52,00–138,00	62,39±3,52	64,78±2,07
апоА-I, мг/дл	115,00–220,00	115,71±3,87	110,30±3,28
апоВ/апоА-I, усл.ед.	до 1,00	0,63±0,06	0,60±0,03

Примечание: данные представлены в виде (M±m); * - p <0,05; ** - p <0,01; *** - p <0,001 - достоверность различия параметров липидного профиля.

Таблица 36 - Параметры системы крови при повышенных концентрациях ЛПНП и пониженном уровне содержания ЛПВП у женщин Мурманской области

Показатель, ед. изм.	Группы в зависимости от уровня содержания ЛПНП		% - изменения при повышенном уровне ЛПНП	Группы в зависимости от уровня содержания ЛПВП	
	Норма ЛПНП <3,0 ммоль/л 75,0 % (n = 105)	Повышенные концентрации ЛПНП > 3,0 ммоль/л 25,0 % (n = 35)		Норма ЛПВП 1,0–1,9 ммоль/л 79,3 % (n = 111)	Пониженные концентрации ЛПВП < 1,0 ммоль/л 20,7 % (n = 29)
ЛПНП, ммоль/л	2,51±0,15	3,01±0,16***	↑20%	2,25±0,16	2,14±0,18*
апоВ, мг/дл	67,31±1,15	53,30±0,78***	↓21%	63,47±1,73	63,59±2,15
ЛПВП, ммоль/л	1,77±0,16	1,68±0,18	↓5%	1,61±0,19	1,38±0,12***
апоА-I, мг/дл	123,91±2,53	114,77±5,98*	↓7%	126,84±3,10	106,54±2,40***
Лейкоциты, ×10 ⁹ кл/л	7,48±0,38	8,68±0,67	↑16%	7,99±0,43	7,96±0,37
Лимфоциты, ×10 ⁹ кл/л	2,75±0,19	2,87±0,30	↑4%	2,61±0,19	2,77±0,29
Моноциты, ×10 ⁹ кл/л	0,68±0,08	0,69±0,09	↑1%	0,66±0,08	0,71±0,08
Нейтрофилы, 10 ⁹ кл/л	3,88±0,31	4,55±0,42	↑17%	4,38±0,26	4,12±0,24
Эозинофилы, ×10 ⁹ кл/л	0,19±0,03	0,13±0,04	↓32%	0,17±0,03	0,18±0,03

Продолжение таблицы 36

CD3 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,64±0,08	0,67±0,07	↑5%	0,56±0,05	0,66±0,06
CD4 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,62±0,07	0,63±0,07	↑2%	0,57±0,06	0,67±0,06
CD8 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,62±0,06	0,63±0,08	↑2%	0,59±0,06	0,67±0,07
CD10 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,56±0,05	0,54±0,06	↓4%	0,52±0,07	0,53±0,08
CD19 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,63±0,06	0,66±0,05	↑5%	0,57±0,05	0,58±0,07
CD16 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,75±0,12	0,64±0,09	↓15%	0,65±0,07	0,72±0,09*
CD71 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,65±0,07	0,56±0,07	↓14%	0,61±0,05	0,60±0,07
CD95 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,72±0,06	0,54±0,07	↓25%	0,65±0,08	0,63±0,07
TNF-α, пг/мл	16,79±0,47	20,13±0,51*	↑20%	16,29±1,01	16,12±1,29
IFN-γ, пг/мл	65,41±10,85	52,03±13,21*	↓20%	62,91±3,55	57,89±4,90
IL-6, пг/мл	11,52±1,31	13,99±1,48	↑21%	10,08±2,56	9,53±2,14
IL-10, пг/мл	19,95±6,75	15,22±5,82	↓24%	16,24±5,09	22,63±7,05
ЦИК, г/л	4,51±0,47	3,82±0,55	↓15%	4,47±0,46	4,31±0,44
sCD71 (sTfR), нг/мл	1785,2±103,1	2485,5±241,6*	↑39%	2114,1±223,3	1965,2±215,6
sCD62L, нг/мл	8,38±0,87	9,38±1,11	↑12%	10,05±1,04	8,18±0,69
sApo-1/Fas, пг/мл	58,33±3,26	59,36±2,61	↑2%	58,79±2,50	58,19±2,59
sFasL, нг/мл	0,14±0,04	0,19±0,05	↑36%	0,12±0,02	0,16±0,03
Процент активно фагоцитирующих нейтрофилов, %	57,68±1,96	57,04±2,42	↓1%	56,68±1,40	55,39±1,63

Примечание: данные представлены в виде (M±m); * - p<0,05, ***- p<0,001 – достоверность различия и ↑ ↓ - повышение, понижение параметров крови при повышенных концентрациях ЛПНП относительно референсного предела у жительниц Мурманской области.

У женщин Мурманской области пониженный уровень содержания апоВ (<52 мг/дл) статистически значимо ассоциирован со снижением среднего уровня апоА-I на 18 %, повышенных концентраций цитокина IFN-γ на 34 % и увеличением уровней sFasL в 2 раза (таблица 37).

При пониженном уровне содержания апоА-I (<115 мг/дл) и наиболее низких концентрациях апоА-I (<90 мг/дл) наблюдается активизация лимфоцитов, что подтверждается увеличением на 22-36 % среднего уровня содержания зрелых Т-лимфоцитов (CD3⁺), Т-хелперов (CD4⁺), натуральных киллеров (CD16⁺), цитотоксических лимфоцитов (CD8⁺). Дефицит апоА-I ассоциирован с увеличением в 1,3-2,7 раза концентраций IgE, sFasL, IL-10 и снижением в 1,1-1,5 раза повышенных концентрай IFN-γ (таблица 37 и 38).

Таблица 37 - Параметры системы крови при пониженном уровне содержания апоВ и апоА-I у женщин Мурманской области

Показатель, ед. изм.	Группы в зависимости от уровня содержания апоВ		Группы в зависимости от уровня содержания апоА-I		% - изменение в зависимости от уровня апоА-I
	Норма апоВ 52–138 мг/дл 78,6 %, n=110	Дефицит апоВ <52 мг/дл 21,4 %, n=30	Норма апоА-I 115–220 мг/дл 44,3 %, n=62	Дефицит апоА-I <115 мг/дл 55,7 %, n=78	
апоВ, мг/дл	69,67±2,05	43,47±1,92***	62,83±2,36	63,07±3,20	-
апоА-I, мг/дл	115,93±3,91	94,77±5,98*	139,67±3,78	95,07±2,38***	↓32%
Лейкоциты, ×10 ⁹ кл/л	8,39±0,53	8,97±0,32	8,55±0,58	8,48±0,45	↓1%
Лимфоциты, ×10 ⁹ кл/л	2,60±0,30	3,16±0,42	2,54±0,28	2,86±0,48	↑13%
Моноциты, ×10 ⁹ кл/л	0,66±0,09	0,75±0,12	0,63±0,11	0,71±0,12	↑13%
Нейтрофилы, ×10 ⁹ кл/л	4,63±0,25	4,48±0,29	4,89±0,33	4,37±0,28	↓11%
Эозинофилы, ×10 ⁹ кл/л	0,13±0,01	0,14±0,03	0,12±0,04	0,14±0,03	↑17%
CD3 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,61±0,07	0,74±0,11	0,53±0,05	0,72±0,07*	↑36%
CD4 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,62±0,07	0,64±0,09	0,52±0,05	0,71±0,06*	↑37%
CD8 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,65±0,08	0,61±0,11	0,57±0,06	0,71±0,08*	↑25%
CD10 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,62±0,11	0,56±0,05	0,53±0,08	0,57±0,11	↑8%
CD19 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,58±0,05	0,74±0,16	0,58±0,05	0,59±0,09	↑2%
CD16 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,76±0,13	0,52±0,12	0,64±0,08	0,78±0,11*	↑22%
CD71 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,66±0,11	0,57±0,07	0,62±0,08	0,63±0,09	↑2%
CD95 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,73±0,12	0,66±0,07	0,68±0,11	0,64±0,09	↓6%
IgM, г/л	3,23±0,16	2,97±0,20	2,91±0,18	3,41±0,17	↑17%
IgG, г/л	7,01±0,29	8,07±0,49	6,64±0,35	7,71±0,35	↑16%
IgA, г/л	7,84±0,36	7,46±0,38	7,73±0,41	7,79±0,44	↑1%
IgE, г/л	58,39±11,21	37,73±5,03	55,21±10,33	70,37±11,49*	↑27%
TNF-α, пг/мл	13,81±3,21	16,25±2,44	13,78±1,55	13,44±2,11	↓2%
IFN-γ, пг/мл	78,81±8,85	52,02±6,23*	78,71±6,12	68,68±8,81	↓13%
IL-6, пг/мл	4,25±0,82	4,76±1,32	4,96±1,41	3,87±0,57	↓22%
IL-10, пг/мл	13,85±6,35	17,04±5,31	7,45±1,34	20,23±5,25*	↑172%
sCD71, нг/мл	2564,7±219,2	2851,3±355,6	2438,2±356,8	2140,5±341,3	↓12%
sCD62L, нг/мл	9,54±1,11	9,23±1,91	11,54±1,67	7,81±0,98*	↓32%
sApo-1/Fas, пг/мл	57,36±2,61	61,37±4,23	58,86±3,34	57,67±3,51	↓2%
sFasL, нг/мл	0,13±0,02	0,27±0,07*	0,11±0,02	0,19±0,03	↑73%
Процент фагоцитирующих нейтрофилов, %	55,33±1,91	58,75±2,42	57,47±1,96	54,90±2,42	↓4%

Примечание: данные представлены в виде (M±m); * - p<0,05, ***- p<0,001 – достоверность различия и ↑ ↓ - повышение, понижение параметров крови при пониженном уровне содержания апоВ, апоА-I относительно референсного предела у женщин Мурманской области.

Таблица 38 - Параметры крови при наиболее пониженном уровне апоА-I ЛПВП у женщин Мурманской области

Показатель, ед. изм.	Референсный предел	Норма апоА-I ЛПВП Q4 >120 мг/дл (n = 35)	Дефицит апоА-I ЛПВП Q1 <90 мг/дл (n = 35)	% - изменение в зависимости от уровня апоА-I
Лейкоциты, $\times 10^9$ кл/л	4,00–8,00	8,97 $\pm$ 0,64	7,96 $\pm$ 0,58	↓11%
Лимфоциты, $\times 10^9$ кл/л	1,50–4,00	2,61 $\pm$ 0,28	2,53 $\pm$ 0,25	↓3%
Моноциты, $\times 10^9$ кл/л	0,09–0,60	0,69 $\pm$ 0,15	0,65 $\pm$ 0,10	↓6%
Нейтрофилы, $\times 10^9$ кл/л	2,00–5,50	5,56 $\pm$ 0,81	4,63 $\pm$ 0,72*	↓17%
Эозинофилы, $\times 10^9$ кл/л	0,02–0,03	0,11 $\pm$ 0,03	0,15 $\pm$ 0,03	↑36%
CD3 ⁺ , $\times 10^9$ кл/л	1,00–2,00	0,53 $\pm$ 0,18	0,68 $\pm$ 0,06*	↑28%
CD4 ⁺ , $\times 10^9$ кл/л	0,40–0,80	0,51 $\pm$ 0,04	0,66 $\pm$ 0,09*	↑29%
CD8 ⁺ , $\times 10^9$ кл/л	0,20–0,60	0,54 $\pm$ 0,06	0,65 $\pm$ 0,09*	↑20%
CD10 ⁺ , $\times 10^9$ кл/л	0,05–0,60	0,52 $\pm$ 0,06	0,53 $\pm$ 0,07	↑2%
CD19 ⁺ , $\times 10^9$ кл/л	0,10–0,70	0,56 $\pm$ 0,07	0,66 $\pm$ 0,09	↑18%
CD16 ⁺ , $\times 10^9$ кл/л	0,03–0,50	0,59 $\pm$ 0,09	0,77 $\pm$ 0,08**	↑31%
CD71 ⁺ , $\times 10^9$ кл/л	0,50–1,00	0,56 $\pm$ 0,08	0,81 $\pm$ 0,05*	↑45%
CD95 ⁺ , $\times 10^9$ кл/л	0,50–1,12	0,72 $\pm$ 0,13	0,85 $\pm$ 0,06	↑18%
TNF- α , пг/мл	1,00–20,00	15,31 $\pm$ 0,62	16,23 $\pm$ 0,48	↑6%
IFN- γ , пг/мл	1,50–25,00	81,24 $\pm$ 14,05	53,43 $\pm$ 13,37**	↓34%
IL-6, пг/мл	1,00–20,00	4,28 $\pm$ 0,68	6,17 $\pm$ 0,81	↑44%
IL-10, пг/мл	до 50,00	8,79 $\pm$ 1,84	21,78 $\pm$ 6,88*	↑148%
IgM, г/л	0,70–2,20	2,86 $\pm$ 0,36	3,19 $\pm$ 0,26	↑12%
IgG, г/л	7,00–26,00	6,51 $\pm$ 0,40	8,86 $\pm$ 0,49	↑36%
IgA, г/л	1,20–5,40	7,38 $\pm$ 0,44	7,84 $\pm$ 0,62	↑6%
IgE, МЕ/мл	20,00–100,00	41,52 $\pm$ 12,71	71,44 $\pm$ 22,13**	↑72%
ЦИК, г/л	0,60–3,60	2,82 $\pm$ 0,74	2,55 $\pm$ 0,83	↓10%
sCD71, нг/мл	1000,0–2900,0	2007,3 $\pm$ 282,2	2254,2 $\pm$ 388,1	↑12%
sCD62L, нг/мл	0,40–25,00	12,55 $\pm$ 0,83	7,95 $\pm$ 0,97*	↓37%
sApo-1/Fas, пг/мл	16,00–100,00	57,29 $\pm$ 2,13	55,84 $\pm$ 2,46	↓3%
sFasL, нг/мл	до 1,00	0,09 $\pm$ 0,01	0,18 $\pm$ 0,02*	↑100%
Процент активно фагоцитирующих нейтрофилов, %	40,00–80,00	59,27 $\pm$ 2,93	54,83 $\pm$ 3,59	↓7%

Примечание: данные представлены в виде (M $\pm$ m); * - p <0,05; ** - p <0,01; *** - p <0,001 - достоверность различия и ↑ ↓ - повышение, понижение параметров крови при дефиците апоА-I у женщин Мурманской области.

При наиболее пониженном уровне содержания апоА-I (<90 мг/дл) снижение уровня содержания нейтрофилов на 17 % (таблица 38) свидетельствует о повышении их адгезивных свойств и перераспределении из внутрисосудистого

пула в маргинальный, что происходит при недостаточности утилизации безлигандных ЛПНП, оЛПНП (Добросеева Л.К. с соавт., 2014).

При пониженном уровне содержания апоА-I наблюдается снижение концентрации sL-селектина на 32-37 % (таблица 37 и 38), что свидетельствует о снижении экспрессии L-селектина на поверхности лейкоцитов при повышении их адгезивных свойств за счет увеличения экспрессии β 2-интегрина (Ivetic A., 2018).

Увеличение содержания в крови ЛПНП и снижение уровня ЛПВП свидетельствует о блокаде апоВ-лигандрецепторного взаимодействия ЛПНП с клетками. Нарушение формирования апоВ-лиганда приводит к увеличению в циркуляции ЛПНП и развитию гипертриглицеридемии. Обогащение триглицеридами ЛПВП-частиц при увеличении активности белка переносящего эфиры холестерина (БПЭХ) приводит к усилению катаболизма апоА-I–лиганда и формированию дисфункциональных ЛПВП (Rosenson R.S. et al., 2016). Одновременно с нарушением поступления ЖК к клеткам снижается синтез гепатоцитами апоА-I и формирование ЛПВП (Титов В.Н. с соавт., 2012; Титов В.Н., 2013).

Поддерживаем точку зрения, что снижение уровня апоА-I и ЛПВП является риском срыва адаптационных перестроек в результате недостаточности компенсации повышенных концентраций ЛПНП при мобилизации энергетических ресурсов и повышенном уровне энергозатрат в условиях Арктики. С дислипидемией ассоциируется более высокий риск развития сердечно-сосудистых нарушений (Аверьянова И.В. с соавт., 2025). Переход на повышенный уровень энергообеспеченности посредством использования жировых энергетических субстратов обеспечивает компенсацию тканевой гипоксии (Бойко Е.Р., 2005; Панин Л.Е., 2010; Нагибович О.А. с соавт., 2016).

Снижение уровня апоА-I обусловлено структурными изменениями протеома, в том числе при замещении конкурентными белками. Так, механизм дефицита апоА-I связан с повышением в крови содержания белков острой фазы (сывороточного амилоида А, гаптоглобина, фибриногена, α 1-антитрипсина), компонентов системы комплемента (C3, C4A, C4B, C9), которые в конкурентном

отношении способны накапливаться в ЛПВП и приводить к изменению протеома с нарушением функциональной активности ЛПВП (Куликов В.А., 2011; Rosenson R.S. et al., 2016; Burilo E. et al., 2017). При замещении апоА-I сывороточным амилоидом происходит ингибирование этерификации поли-ЖК из формы полярных ФЛ в неполярные поли-ЭХ, что приводит к снижению перехода поли-ЭХС из ЛПВП в ЛПОНП и нарушению апоВ-рецепторного поглощения клетками ЛПНП (Титов В. Н., 2012).

Активизация цитотоксических лимфоцитов ($CD8^+$) и натуральных киллеров ($CD16^+$) при пониженном содержании апоА-I у жительниц Арктики, вполне вероятно, отображает потребность в данных субпопуляциях лимфоцитов с реализацией перфорин- и гранзим-зависимых механизмов цитотоксичности относительно макрофагов, содержащих оЛПНП. Натуральные киллеры выполняют антигенпрезентирующую, цитотоксическую функции и экспрессию как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов с реализацией в последующем адаптивного иммунного ответа (Saito Y. et al., 2011; Абакушина Е.В. с соавт., 2012; Covarrubias R. et al., 2014)

3.2.3 Результаты корреляционного и факторного анализа взаимосвязи белков крови с клеточными и гуморальными компонентами иммунной системы у женщин Мурманской области

У женщин Мурманской области проанализирована взаимосвязь иммунорегуляторных белков крови и липопротеидов с параметрами крови при помощи корреляционного и факторного анализа (таблица 39 и 40).

По результатам факторного анализа для женщин Мурманской области определено пять факторов, объединяющие иммунологические параметры и изучаемые белки крови, высоко коррелирующие между собой ($>0,5$). Суммарная дисперсия составляет 72,57 %, критерий Кайзера-Мейера-Олкина равен 0,66 (удовлетворительная адекватность) (таблица 40).

Таблица 39 - Коэффициенты корреляции изучаемых белков с параметрами крови у женщин Мурманской области

Показатель, ед. изм.	↑ Гаптоглобин	Трансферрин	↑ IgM	↓ апоА-I ЛПВП
Лейкоциты, 10^9 кл/л	0,26, p=0,023	—	—	—
Лимфоциты, 10^9 кл/л	0,24, p=0,037	—	-0,21, p=0,044	—
CD3 ⁺ , 10^9 кл/л	0,22, p=0,038	—	—	—
CD8 ⁺ , 10^9 кл/л	—	—	-0,28, p=0,048	—
CD16 ⁺ , 10^9 кл/л	—	—	-0,22, p=0,014	-0,24, p=0,008
CD19 ⁺ , 10^9 кл/л	0,17, p=0,047	—	—	—
CD71 ⁺ , 10^9 кл/л	0,34, p=0,023	—	-0,26, p=0,017	—
IgG, г/л	—	—	0,38, p<0,001	—
IgA, г/л	0,28, p=0,016	—	0,38, p<0,001	—
ЦИК, г/л	—	—	-0,24, p=0,002	—
IL-10, пг/мл	-0,32, p=0,006	—	—	—
IFN- γ , пг/мл	-0,26, p=0,023	-0,46, p<0,001	0,31, p<0,001	—
IL-6, пг/мл	—	0,75, p<0,001	-0,38, p<0,001	—
sCD71, нг/мл	—	-0,40, p<0,001	—	—
sFasL, нг/мл	0,22, p=0,044	—	—	-0,39, p=0,016

Примечание: p - статистическая значимость корреляционного анализа; ↑ ↓ - повышение или понижение содержания относительно референсного предела.

Таблица 40 - Структура факторов сопряженности параметров системы крови у женщин Мурманской области

Фактор	1	2	3	4	5
Гаптоглобин			-0,67		
Трансферрин			0,79		
IgM		0,60			
IgG				0,75	
IgA		0,61			
IgE					0,52
апоА-I ЛПВП					-0,52
Лимфоциты	0,95				
CD3	0,97				
CD4	0,94				
CD8	0,94				
CD16	0,86				0,51
CD19				-0,75	
CD71	0,93				
CD95	0,85				
IFN- γ			0,61		
IL-10			0,68		

Продолжение таблицы 40

Фактор	1	2	3	4	5
sCD71		0,72			
sCD62L		0,66			
sApo1/Fas		0,84			
sFasL		0,76			
Интенсивность фагоцитоза нейтрофилов				0,62	
% дисперсии	29,34 %	13,26 %	12,75 %	9,22 %	8,0 %

Для среднего уровня лимфоцитов и субпопуляций лимфоцитов с фенотипами CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD71⁺, CD95⁺ характерна высокая степень сопряженности, определяя 29,3 % дисперсии (таблица 40). У жительниц Арктики установлена частота повышенных концентраций цитотоксических лимфоцитов (CD8⁺) и натуральных киллеров (CD16⁺) в 52,9 % и 38,6 % соответственно на фоне дефицита зрелых функционально активных Т-лимфоцитов (CD3⁺) в 92,4 % (рисунок 15). Повышение активности цитотоксических лимфоцитов и натуральных киллеров является резервным механизмом иммунной защиты в неблагоприятных условиях Арктики (Щёголева Л.С., 2010; Каббани М.С. с соавт., 2021). С развитием лимфоцитов связан гистогенез натуральных киллеров, однако, их лимфопоэз независим, поэтому факторы, вызывающие дефицит содержания Т-лимфоцитов, не влияют на уровень натуральных киллеров, что может проявляться в увеличении их содержания.

На фоне напряжения клеточного звена иммунитета происходит активизация гуморальных реакций, что подтверждается частотой регистрации повышенных концентраций В-лимфоцитов CD19⁺ в 18,6 % и IgM, IgA, IgE в 64,3 %, 42,9 %, 17,9 % случаев соответственно (рисунок 15 и 17). Сопряженность IgM, IgA и кокомпонентов внеклеточного пула sCD71, sL-селектина, sApo1/Fas, sFasL свидетельствует об активизации иммуноглобулинообразования, в том числе для обеспечения эффективности клиренса излишних концентраций сывороточных форм рецепторов в циркуляции (таблица 40).

Повышение уровня гаптоглобина, вполне вероятно, обеспечивается низким уровнем IL-10 и ассоциируется с увеличением активности лимфоцитов, что важно в условиях высокой частоты регистрации пониженных концентраций субпопуляций Т-лимфоцитов с фенотипами CD3⁺, CD4⁺, CD71⁺, выполняющих важную роль в реализации иммунного ответа (таблица 40).

У женщин Мурманской области установлена обратная взаимосвязь между уровнем трансферрина и IFN- γ , sCD71, которые способны оказывать отрицательное действие на содержание и активность железотранспортного белка (таблица 40).

Четвертый фактор отражает отрицательный знак сопряженности повышения содержания В-лимфоцитов (CD19⁺) с уровнем IgG и интенсивностью фагоцитарной защиты нейтрофилов (таблица 40), что свидетельствует о повышении синтеза иммуноглобулинов без активного переключения на IgG, что может проявляться в снижении фагоцитарной активности нейтрофилов (Добродеева Л.К. с соавт., 2014; Balashova S.N. et al., 2021).

У жителей Арктики снижение уровня содержания в крови ЛПВП и апоА-I обуславливает недостаточность компенсации дислипидемии, возникающей при активизации липидного обмена. Установлена сопряженность апоА-I с уровнем содержания IgE и натуральных киллеров (CD16⁺) (таблица 40). Активизация иммунокомпетентных клеток с цитотоксической активностью в свою очередь может приводить к накоплению компонентов клеточного повреждения и разрушения в циркуляции (Covarrubias R. et al., 2014).

Для женщин зрелого возраста, занятых умственным трудом и проживающих на Арктической территории, определены параметры крови, сопряженные с изучаемыми белками (приложение рисунок 27): 1) концентрации гаптоглобина и трансферрина определяются уровнем цитокиновой регуляции со стороны IL-10 и IFN- γ ; 2) повышение концентрации гаптоглобина ассоциировано с увеличением активности лимфоцитов и концентраций внеклеточного пула рецепторов; 3) Увеличение иммуноглобулинообразования происходит преимущественно со стороны IgM, IgA и сопряжено с повышением в циркуляции компонентов

внечелочного пула рецепторов. Повышенные концентрации IgM ассоциированы со снижением активности натуральных киллеров (CD16⁺), что свидетельствует о приоритетном формировании гуморальных; 4) Пониженные концентрации апоА-I ЛПВП ассоциированы с увеличением активности натуральных киллеров (CD16⁺) и концентраций IgE.

Для женщин Мурманской области не установлено влияния возрастного фактора и концентраций половых гормонов на уровень содержания белков крови (таблица 41 и 42).

Таблица 41 - Уровень изучаемых белков крови и половых гормонов у женщин Мурманской области I и II зрелого возраста

Показатель, ед. изм.	Референсный предел	I зрелый возраст 21-35 лет, n=48	II зрелый возраст 36-55 лет, n=47
Гаптоглобин, мг/л	300,0-2000,0	2543,1±223,9	2376,7±202,8
Трансферрин, мг/дл	170,0-340,0	276,1±6,2	278,3±4,9
IgM, г/л	0,7-2,2	3,6±0,3	3,1±0,2
IgG, г/л	7,0-26,0	7,8±0,8	7,1±0,3
IgA, г/л	1,2-5,4	6,5±0,6	8,1±0,3
IgE, МЕ/мл	20,0-100,0	53,1±24,1	65,5±8,7
ЛПНП, ммоль/л	< 3,0	2,2±0,1	2,6±0,3
ЛПВП, ммоль/л	1,0-1,9	1,83±0,14	1,75±0,16
апоВ, мг/дл	52,0-138,0	64,4±6,7	64,1±2,6
апоА-I, мг/дл	115,0-220,0	109,9±7,4	111,8±4,1
ФСГ, МЕ/мл	2,0-12,0 – ФЦ; 10,0-150,0 – М	23,2±3,6	38,1±4,6*
ЛГ, МЕ/мл	0,5-17,0 – ФЦ; 5,0-57,0 – М	23,5±4,5	43,2±3,8*
Пролактин, мМЕ/мл	60,0-600,0 – ФЦ; 64,0-354,0 - М	348,9±49,2	413,8±32,3
Прогестерон, нмоль/л	0,6-4,6 – ФФ; 7,5-80,0 – ЛФ; 0,2 - 5,0 - М	21,4±7,0	15,1±2,4*
Эстрадиол , нмоль/л	0,1-1,1 – ФЦ; <0,30 – М	0,6±0,2	0,5±0,1

Примечание: * - $p < 0,05$, ***- $p < 0,001$ - достоверность различия; статистически значимые различия выделены жирным шрифтом; деление на I и II зрелый возраст согласно физиологической возрастной периодизации (1965 г.); ФЦ - фазы цикла; ФФ - фолликулиновая фаза; ЛФ - лютеиновая фаза; М - менопауза.

Повышенные уровни ФСГ, ЛГ являются признаком неустойчивости механизмов нейроэндокринной регуляции цикла (Добродеева Л.К., 2005; Елфимова А.Э. с соавт., 2020). Изменения функционального состояния репродуктивной системы могут возникать на фоне стресса, смены условий

проживания предшествующих 1-3 поколений, а также при ожирении, аутоиммунном процессе (Дели А.Д. с соавт., 2023).

Таблица 42 - Уровень изучаемых белков крови и половых гормонов у женщин Мурманской области

Показатель, ед. изм.	Группы в зависимости от периода репродуктивной функции и старения репродуктивной системы			
	21-30 лет n=24	31-40 лет n=24	41-50 лет n=24	51-55 лет n=23
Гаптоглобин, мг/л	2030,21±369,47	2233,33±370,61	2434,28±263,19	2436,66±295,59
Трансферрин, мг/дл	265,52±3,66	263,11±5,69	269,43±3,21	266,83±3,91
IgM, г/л	3,71±0,18	2,97±0,48	3,27±0,07	2,99±0,18
IgG, г/л	8,14±1,16	7,27±0,37	7,12±0,68	7,29±0,63
IgA, г/л	6,15±0,68	7,66±0,65	7,29±0,54	7,97±0,84
IgE, МЕ/мл	75,22±18,33	64,76±11,86	60,47±23,39	54,58±2,47
ЛПНП, ммоль/л	2,37±0,12	2,22±0,14	2,47±0,22	2,39±0,16
ЛПВП, ммоль/л	2,01±0,13	1,92±0,09	1,71±0,11	1,73±0,14
апоВ, мг/дл	56,92±5,26	65,16±5,08	74,68±5,99	61,72±5,49
апоА-I, мг/дл	106,41±9,98	109,41±9,44	110,84±6,40	111,82±8,56
ФСГ, МЕ/мл	16,90±1,55	22,03±2,75	39,42±5,52*	58,97±6,28**
ЛГ, МЕ/мл	29,15±4,63	19,28±3,68	51,93±4,96*	48,36±6,14*
Пролактин, мМЕ/мл	396,80±47,32	421,73±56,62	424,51±46,88	387,39±48,72
Прогестерон, нмоль/л	33,25±5,52	25,80±3,26	17,32±2,25*	11,64±1,51*
Эстрадиол, нмоль/л	0,53±0,18	0,43±0,12	0,54±0,11	0,64±0,14

Примечание: курсивным шрифтом выделены изучаемые белки крови; жирным шрифтом выделены статистически значимые различия параметров крови; уровень достоверности * - $p<0,05$, ***- $p<0,001$; деление на периоды в зависимости от репродуктивной функции: репродуктивного периода 20-40 лет, период менопаузальных проявлений 41-50 лет, 51-55 лет;

3.3 Функциональные особенности белков крови в регуляции иммунного гомеостаза у женщин, проживающих на территории архипелага Шпицберген

3.3.1 Состояние клеточного и гуморального компонентов иммунной системы у женщин архипелага Шпицберген

У женщин зрелого возраста, занятых умственным трудом и проживающих на территории архипелага Шпицберген, относительно референсного предела

содержания установлено повышение на 6 % среднего уровня эритроцитов ($>4,7 \times 10^{12}$ кл/л) в 57,7 % случаев с частотой их агрегации в 24,4 % и умеренное повышение на 14-18 % содержания тромбоцитов ($>320 \times 10^9$ кл/л) в 22,2 % случаев и гемоглобина (>140 г/л) в 28,8 % случаев при исследовании в летний период (рисунок 18), что подтверждает функциональную недостаточность транспорта кислорода и свидетельствует о наличии риска формирования хронической тканевой гипоксии.

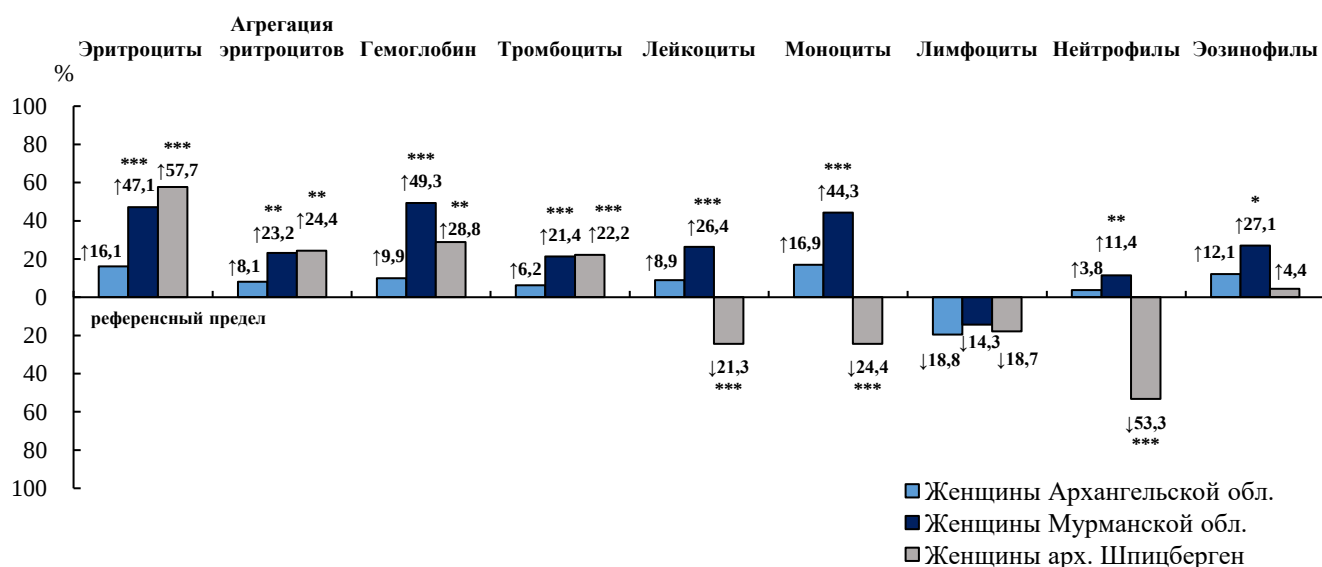


Рисунок 18 - Частота встречаемости повышенного и пониженного уровня содержания параметров крови у женщин архипелага Шпицберген

Примечание: ↑ ↓ - повышение или понижение содержания относительно референсного предела;
 * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$ *** - $p < 0,001$ - достоверность различия частоты повышенных и пониженных концентраций параметров крови у женщин Арктики.

Увеличение интенсивности эритропоэза является физиологической реакцией адаптации к гипоксии, которая обеспечивает целесообразную обеспеченность тканей кислородом (Michels С., 2004; Дегтева Г.Н. с соавт., 2005).

Развитие северной тканевой гипоксии происходит при недостаточном взаимодействии между составляющими функциональной системы дыхания, в том числе при изменении кислородтранспортной функции эритроцитов. Повышение уровня содержания эритроцитов и тромбоцитов в крови у женщин архипелага Шпицберген является предпосылкой повышения вязкости крови. Агрегации более подвержены увеличенные в объеме, толщине и с изменениями в мембране

эритроциты (Овчинникова О.А. с соавт., 2012; Сашенков С.Л. с соавт., 2014; Ким Л.Б., 2015).

Для женщин архипелага Шпицберген характерна высокая частота регистрации выраженного понижения содержания на 46-82 % лимфоцитов ($<1,5 \times 10^9$ кл/л), моноцитов ($<0,09 \times 10^9$ кл/л) нейтрофилов ($<2,0 \times 10^9$ кл/л) в 18,7 %, 24,4 %, 53,3 % случаев соответственно (рисунок 18), что свидетельствует об усилении миграции клеток крови в ткани в физиологических условиях тканевой гипоксии из богатого кислородом кровеносного русла в гипоксические очаги, причем скорость хемотаксиса нейтрофилов значительно выше. Миграция лимфоцитов в ткани направлена на развитие иммунных реакций (Самодова А.В. с соавт., 2018; Balashova S.N. et al., 2020; Добродеева Л.К. с соавт., 2021).

Увеличение миграции лимфоцитов в ткани подтверждается регистрацией значительного понижения на 55-66 % относительно референсного предела содержания Т-хелперов ($CD4^+$), лимфоцитов с рецептором к трансферрину ($CD71^+$), лимфоцитов с рецептором к апоптозу ($CD95^+$) и зрелых Т-лимфоцитов ($CD3^+$) в 42,2 %, 86,7 %, 88,9 % и 93,3 % случаев соответственно (рисунок 19).

В 8,9-11,1 % случаев установлено повышение относительно референсного предела содержания в 1,7-2,7 раза уровней цитотоксических лимфоцитов ($CD8^+$), лимфоцитов, способных к пролиферации ($CD10^+$), В-лимфоцитов ($CD19^+$) и натуральных киллеров ($CD16^+$), что свидетельствует о компенсаторной реакции активизации иммунной системы (рисунок 19).

Концентрации цитокинов $TNF-\alpha$ ($7,18 \pm 1,14$ пг/мл), $IFN-\gamma$ ($6,86 \pm 0,39$ пг/мл), $IL-6$ ($5,85 \pm 0,45$ пг/мл), $IL-10$ ($10,79 \pm 0,57$ пг/мл) соответствуют референсным пределам содержания, повышенных уровней не установлено (рисунок 20, приложение таблица 53). Иммунный фон, определяемый цитокинами, обеспечивает определенный уровень активности клеток в конкретных условиях (Dobrodeeva L.K. et al., 2021).

Высокая частота повышенных концентраций ЦИК IgA, ЦИК IgM, ЦИК IgG в 51,1 %, 75,6 %, 100 % случаев свидетельствует о нарушении механизмов их клиренса при недостаточности содержания нейтрофилов, несмотря на их

повышенную фагоцитарную активность. Значительно повышение уровней ЦИК в 3,6-5,5 раз относительно референсного предела содержания характерно для циркулирующих иммунных комплексов с IgM, IgG.

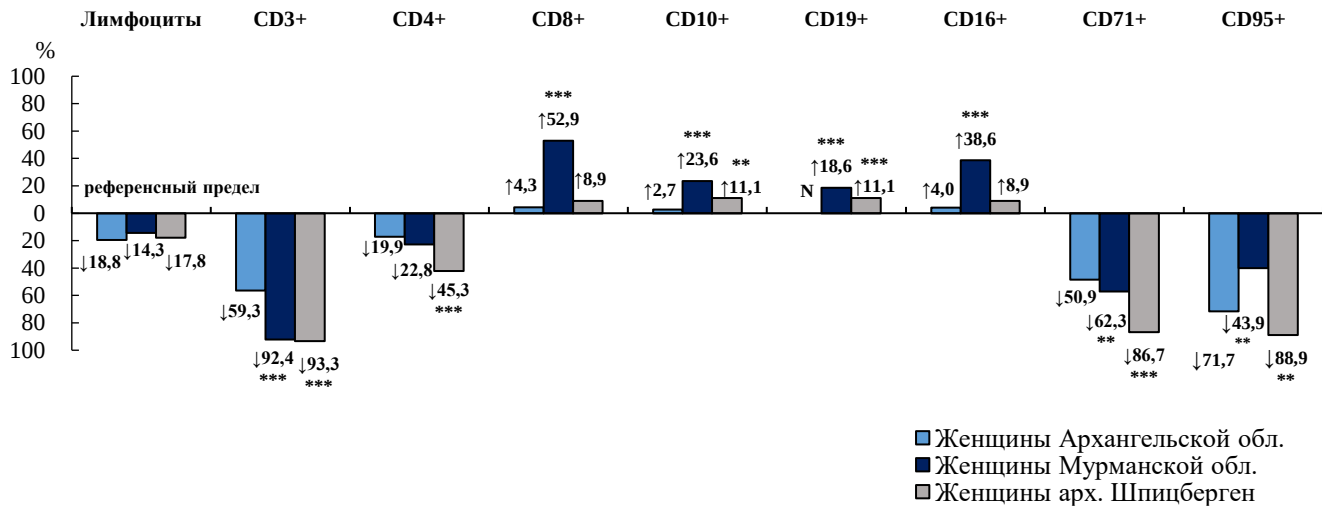


Рисунок 19 - Частота встречаемости повышенного и пониженного уровня содержания субпопуляций лимфоцитов у женщин архипелага Шпицберген

Примечание: ↑ ↓ - повышение или понижение содержания относительно референсного предела; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ - достоверность различия частоты пониженного и повышенного содержания фенотипов лимфоцитов у женщин Арктики

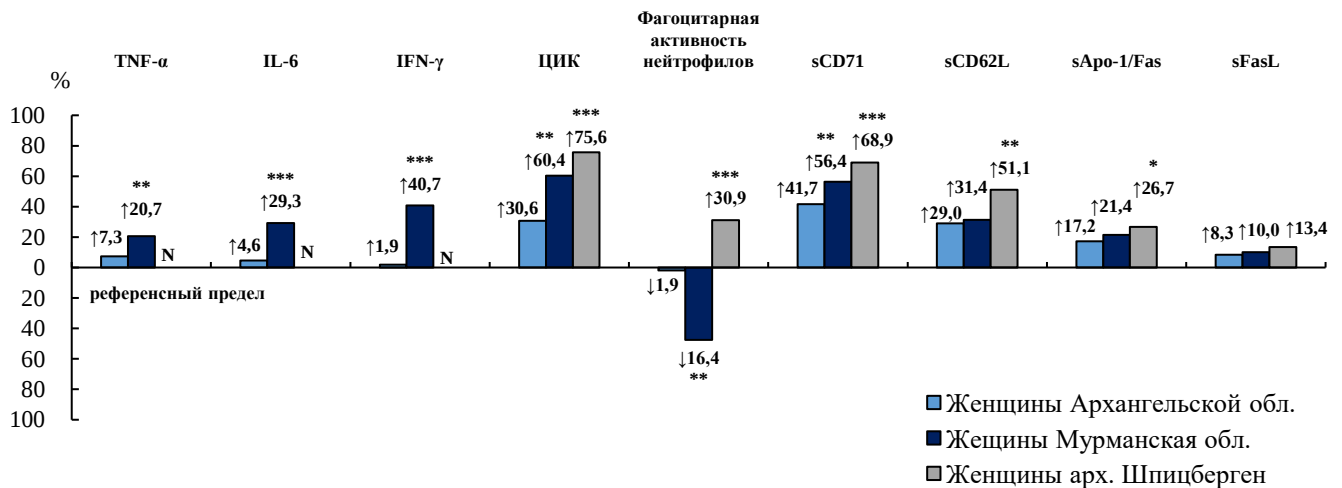


Рисунок 20 - Частота встречаемости повышенного и пониженного уровня содержания цитокинов, свободных форм мембранных рецепторов и активно фагоцитирующих нейтрофилов у женщин архипелага Шпицберген

Примечание: ↑ ↓ - повышение или понижение содержания относительно референсного предела; * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ - достоверность различия.

Для жительниц архипелага Шпицберген характерно высокое среднее значение процента активно фагоцитирующих нейтрофилов ($91,78 \pm 1,81$ %), фагоцитарного числа ($19,0 \pm 2,03$ шт.) и повышение относительно референсного предела в 1,8 раза уровня фагоцитарной активности нейтрофилов (больше 50 %) в 30,9 % случаев (рисунок 20).

У женщин архипелага Шпицберген в 51-69 % случаев установлено повышение относительно референсного предела содержания в 3,1 раза концентрации свободных рецепторов к трансферрину sCD71 и в 1,5 раза sL-селектина (рисунок 20).

Накопление внеклеточного пула рецепторов, вполне вероятно, происходит в результате шеддинга рецепторов при отсутствии необходимости или возможности иммунокомпетентных клеток реагировать на сигнал активизации. Нарушение содержания мембранных и растворимых форм рецепторов иммунокомпетентных клеток sCD приводит к модуляции межклеточных мембранных взаимодействий и иммунной реакции. Высокий уровень свободных форм рецепторов в циркуляции обуславливает потребность в утилизации, клиренсе системой комплемента и фагоцитами (Добродеева Л.К. с соавт., 2014; Самодова А.В. с соавт., 2015; Карякина О.Е. с соавт., 2016).

Таким образом, состояние клеточных и гуморальных компонентов иммунной системы у женщин зрелого возраста, занятых в сфере умственного труда и проживающих в условиях арктического архипелага Шпицберген, характеризуется активизацией миграционных процессов в физиологических условиях тканевой гипоксии и высоким уровнем концентрации свободных форм рецепторов и циркулирующих иммунных комплексов (Пашинская К.О. с соавт., 2023) (рисунок 21).

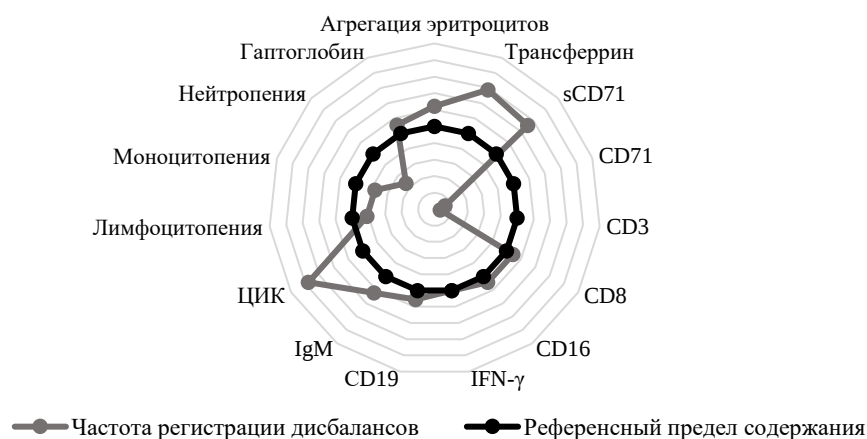


Рисунок 21 - Состояние клеточных, гуморальных компонентов иммунной системы и состав изучаемых белков у женщин архипелага Шпицберген

3.3.2 Функциональные особенности гаптоглобина, трансферрина, иммуноглобулинов у женщин архипелага Шпицберген

Анализ концентрации белков крови у женщин архипелага Шпицберген ($n=45$) относительно референсного предела содержания показал преимущественно значительное повышение в 1,9-2,3 раза уровней трансферрина в 57,8 % (>340 мг/дл, $n = 26$) и IgM в 24,4 % случаев ($> 2,2$ г/л, $n = 11$) и выраженное в 1,8-3,4 раза снижение уровня IgA в 28,9 % ($<1,2$ г/л, $n=13$) и IgG в 53,3 % ($<7,0$ г/л, $n=24$).

Незначительная частота регистрации в 8,9-11,1 % случаев повышенного содержания IgE (> 100 МЕ/мл, $n=4$) и гаптоглобина (>2000 мг/л, $n = 5$) не позволила провести последующий статистический анализ.

Гаптоглобин. Средний уровень гаптоглобина у женщин архипелага Шпицберген ($n = 45$) составил $1865,12 \pm 22,18$ мг/л, установлено незначительное на 10 % повышение концентрации гаптоглобина относительно референсного предела содержания (300-2000 мг/л) в 11,1 % случаев ($n = 5$). Малый объем группы обследуемых и небольшая частота регистрации повышенных концентраций гаптоглобина определили условия, которые не позволили сформировать сопоставимые репрезентативные группы сравнения.

Трансферрин. Средняя концентрация трансферрина у женщин архипелага Шпицберген ($n = 45$) составила $496,05 \pm 8,21$ мг/дл. Частота встречаемости повышенного уровня трансферрина относительно референсного предела составила 57,8 % случаев (>340 мг/дл, $n = 26$).

Повышение концентрации трансферрина в 1,8 раза относительно референсного предела содержания (>340 мг/дл) ассоциировано со снижением на 21-56 % уровня зрелых Т-лимфоцитов ($CD3^+$), Т-хелперов ($CD4^+$), цитотоксических лимфоцитов ($CD8^+$), В-лимфоцитов ($CD19^+$), лимфоцитов с рецептором к трансферрину ($CD71^+$) и лимфоцитов с рецептором к апоптозу ($CD95^+$) (таблица 43, рисунок 22).

Таблица 43 - Содержание субпопуляций лимфоцитов при повышенных концентрациях трансферрина у женщин архипелага Шпицберген

Показатель, ед. изм.	Референсный предел	Норма трансферрина 170-340 мг/дл 42,2 %, $n=19$	Повышенные концентрации трансферрина > 340 мг/дл 57,8 %, $n=26$	% - изменение
Трансферрин, мг/дл	170,00-340,00	$273,80 \pm 7,74$	$627,67 \pm 8,67$	$\uparrow 81$ %
Лимфоциты, $\times 10^9$ кл/л	1,50–4,00	$2,37 \pm 0,25$	$1,88 \pm 0,18^{***}$	$\downarrow 21$ %
$CD3^+$, $\times 10^9$ кл/л	1,00–2,00	$0,79 \pm 0,14$	$0,56 \pm 0,08^*$	$\downarrow 29$ %
$CD4^+$, $\times 10^9$ кл/л	0,40–0,80	$0,66 \pm 0,06$	$0,42 \pm 0,07^*$	$\downarrow 36$ %
$CD8^+$, $\times 10^9$ кл/л	0,20–0,60	$0,42 \pm 0,05$	$0,33 \pm 0,03^*$	$\downarrow 21$ %
$CD10^+$, $\times 10^9$ кл/л	0,05–0,60	$0,56 \pm 0,03$	$0,40 \pm 0,04$	$\downarrow 29$ %
$CD16^+$, $\times 10^9$ кл/л	0,03–0,50	$0,49 \pm 0,08$	$0,47 \pm 0,06$	$\downarrow 4$ %
$CD19^+$, $\times 10^9$ кл/л	0,10–0,70	$0,72 \pm 0,07$	$0,32 \pm 0,04^{**}$	$\downarrow 56$ %
$CD71^+$, $\times 10^9$ кл/л	0,50–1,00	$0,47 \pm 0,11$	$0,28 \pm 0,05^*$	$\downarrow 40$ %
$CD95^+$, $\times 10^9$ кл/л	0,50–1,12	$0,43 \pm 0,07$	$0,28 \pm 0,03^*$	$\downarrow 35$ %

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ - достоверность различия и $\uparrow \downarrow$ - повышение, понижение содержания субпопуляций лимфоцитов при повышенных концентрациях трансферрина относительно референсного предела у женщин архипелага Шпицберген.

Повышенные концентрации трансферрина (>340 мг/дл) ассоциированы со снижением содержания лимфоцитов с мембранным рецептором к трансферрину ($CD71^+ < 0,5 \times 10^9$ кл/л) в 92,3 %. От экспрессии рецептора к трансферрину зависит

энергетическая обеспеченность процессов пролиферации и активизации лимфоцитов (Зубаткина О.В. с соавт., 2008; Круглов С.Д. с соавт., 2023).



Рисунок 22 - Содержание лимфоидных популяций при повышенных концентрациях трансферрина у женщин архипелага Шпицберген

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ - достоверность различия и $\uparrow \downarrow$ - повышение, понижение содержания фенотипов лимфоцитов при повышенных концентрациях трансферрина относительно референсного предела у женщин архипелага Шпицберген

Повышенные концентрации трансферрина в крови у женщин архипелага Шпицберген взаимосвязаны с выраженным повышением уровня сывороточного рецептора к трансферрину sCD71 на 38 % (с $1931,6 \pm 208,8$ до $2661,75 \pm 199,6$ нг/мл; $p < 0,05$; $r = 0,32$, $p < 0,05$), что подтверждается результатами регрессионного анализа:

$$\text{Трансферрин} = 0,58 + 0,10 * \text{sCD71} + 93,7 * \text{IL10}$$

($R^2 = 0,503$, уравнение и коэффициенты регрессии значимы $p < 0,001$).

Повышение уровней трансферрина и сывороточного рецептора к нему (sCD71) свидетельствует об увеличении интенсивности эритропоэза в условиях высоких широт. Выраженная активизация перераспределения железа с увеличением сывороточного рецептора к трансферрину свидетельствует о сокращении резервных возможностей активизации иммунной системы в условиях гипоксии (рисунок 23).

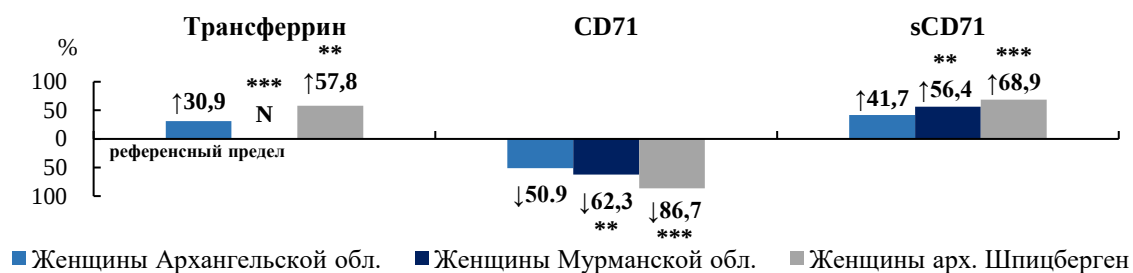


Рисунок 23 - Частота встречаемости повышенного и пониженного уровня трансферрина, свободного и мембранного рецептора к трансферрину у женщин Европейского Севера и Арктики

Примечание: ↑ ↓ - повышение и понижение содержания относительно референсного предела;
* - $p < 0,05$, *** - $p < 0,001$ - достоверность различия.

По нашему мнению, повышение частоты встречаемости пониженных уровней лимфоцитов с рецептором к трансферрину ($CD71^+$) с 50,9 до 86,7 % с увеличением северной широты территорий исследования свидетельствует о метаболическом перепрограммировании лимфоцитов (рисунок 23).

При проживании на северных и арктических территориях происходит снижение энергопотребляющих процессов и перестройка клеточного метаболизма. В условиях гипоксии анаэробный гликолиз становится основным источником макроэргических соединений. Кислородная недостаточность и активация HIF влияют на функциональное состояние иммунокомпетентных клеток с переключением на гликолитический тип метаболизма для быстрого получения энергии (Тао J.H. et al., 2015; Шейбак В.М. с соавт., 2018). Основными внутриклеточными факторами, регулирующими метаболическую программу гликолиза, являются с-Мус, mTOR и HIF-1 α . HIF-регуляция гликолиза направлена на обеспечение продукции АТФ и поддержание активности иммунокомпетентных клеток в условиях снижении содержания кислорода (Джалилова Д.Ш. с соавт., 2021; Игнатенко Г.А. с соавт., 2023; Булгаков М.В. с соавт., 2024). Обеспеченность клеток АТФ определяет их функциональную активность и способность лимфоцитов к активации. Цитотоксические лимфоциты $CD8^+$ обладают высокой метаболической активностью и обеспеченностью клеток АТФ за счет гликолиза, что имеет отображение в более высокой способности к реализации иммунной

реакции преимущественно по клеточно-опосредованному механизму (Круглов С.Д. с соавт., 2023).

Иммуноглобулины. У женщин архипелага Шпицберген (n=45) концентрации IgM, IgG, IgA и IgE находятся в референсных пределах содержания со смещением содержания IgM к верхней границе нормы и IgA, IgG к нижним пределам содержания. Относительно референсного предела содержания частота встречаемости повышенных концентраций IgM составила 24,4 %, IgE - 8,9 % и пониженных концентраций IgA в 28,9 % и IgG в 53,3 % случаев. (таблица 44).

Таблица 44 - Средний уровень и частота встречаемости пониженных, повышенных уровней иммуноглобулинов у женщин архипелага Шпицберген

Показатель, референсный предел, ед. изм.	Женщины архипелага Шпицберген (n = 45)			Кратность отклонения от рефер. предела
	M±m	Частота регистрации, %		
		пониженные концентрации	повышенные концентрации	
IgM, 0,90–2,20 г/л	1,61±0,12	–	24,4 %, n = 11	↑ 1,9
IgG, 7,00–26,00 г/л	7,18±0,36	53,3 %, n = 24	–	↓ 1,8
IgA, 1,20–5,40 г/л	1,83±0,14	28,9 %, n = 13	–	↓ 3,4
IgE, 20,00–100,00 МЕ/мл	51,02±6,09	–	8,9 %, n = 4	↑ 6,5

Примечание: ↑ ↓ - повышение или понижение содержания относительно референсного предела.

Повышенные концентрации IgM у женщин архипелага Шпицберген ассоциированы с увеличением среднего уровня лимфоцитов преимущественно за счет повышения на 30-50 % среднего содержания лимфоцитов, способных к пролиферации (CD10⁺), В-лимфоцитов (CD19⁺), лимфоцитов с рецептором к трансферрину (CD71⁺), лимфоцитов с рецептором к апоптозу (CD95⁺) (таблица 45). В-лимфоциты за счет секреции IgM с последующим связыванием с FcμR на поверхности лимфоцитов обуславливают поддержание их активации.

Повышенные концентрации IgM в крови у женщин архипелага Шпицберген ассоциированы с повышением среднего уровня sCD71 на 27 % (с 2011,23±159,17 до 2551,92±144,5 нг/мл, p <0,05) и ЦИК IgA, ЦИК IgM в 1,8-1,9 раза (рисунок 24).

Таблица 45 - Параметры системы крови при повышенных концентрациях IgM у женщин архипелага Шпицберген

Показатель, ед. изм.	Референсный предел	Содержание IgM в норме 0,90–2,20 г/л 75,6 %, n = 34	Повышенный уровень IgM > 2,20 г/л 24,4 %, n = 11	% - изменение
IgM, г/л	0,70–2,20	1,43±0,08	2,69±0,06	↑ 88 %
Лейкоциты, ×10 ⁹ кл/л	4,00–8,00	4,66±0,21	5,62±0,27*	↑ 21 %
Лимфоциты, ×10 ⁹ кл/л	1,50–4,00	2,02±0,05	2,39±0,09*	↑ 18 %
Моноциты, ×10 ⁹ кл/л	0,09–0,60	0,20±0,02	0,28±0,07	↑ 40 %
Нейтрофилы, ×10 ⁹ кл/л	2,00–5,50	2,31±0,16	2,76±0,21	↑ 19 %
Эозинофилы, ×10 ⁹ кл/л	0,02–0,03	0,14±0,02	0,16±0,02	↑ 14 %
CD3 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	1,00–2,00	0,55±0,04	0,63±0,07*	↑ 15 %
CD4 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,40–0,80	0,42±0,03	0,54±0,07	↑ 29 %
CD8 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,20–0,60	0,32±0,02	0,41±0,05*	↑ 28 %
CD10 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,05–0,60	0,37±0,02	0,55±0,08*	↑ 49 %
CD19 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,10–0,70	0,35±0,03	0,48±0,08*	↑ 37 %
CD16 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,03–0,50	0,42±0,07	0,55±0,08	↑ 31 %
CD71 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,50–1,00	0,26±0,02	0,38±0,05*	↑ 46 %
CD95 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,50–1,12	0,28±0,02	0,39±0,06	↑ 39 %
TNF-α, пг/мл	1,00–20,00	6,01±1,25	4,44±2,24	↓ 26 %
IFN-γ, пг/мл	1,50–25,00	7,21±0,15	6,95±0,24	↓ 4 %
IL-6, пг/мл	1,00–20,00	5,60±0,61	4,85±0,39	↓ 13 %
IL-10, пг/мл	до 50,00	11,41±2,64	6,79±0,62	↓ 40 %
ЦИК IgA, г/л	0,60–3,60	2,99±0,31	5,81±0,38***	↑ 94 %
ЦИК IgM, г/л	0,60–3,60	5,73±0,32	10,82±0,51***	↑ 89 %
ЦИК IgG, г/л	0,60–3,60	41,13±2,45	50,11±5,21	↑ 22 %
Процент активно фагоцитирующих нейтрофилов, %	40,00–80,00	73,19±4,17	59,31±5,44*	↓ 19 %

Примечание: данные представлены в виде (M±m); * - p < 0,05, *** - p < 0,001 – достоверность различия и ↑ ↓ - повышение, понижение параметров крови при повышенных концентрациях IgM относительно референсного предела у женщин архипелага Шпицберген.

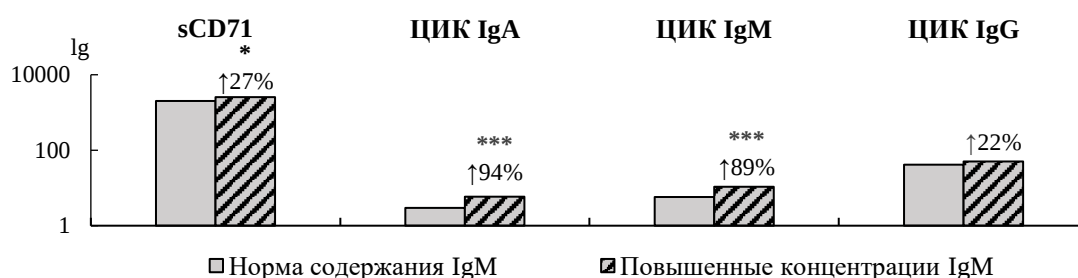


Рисунок 24 - Уровень sCD71 и ЦИК при повышенных концентрациях IgM у женщин архипелага Шпицберген

Примечание: * - p < 0,05; ***- p < 0,001 достоверность различия и ↑ ↓ - повышение, понижение параметров крови при повышенных концентрациях IgM у женщин архипелага Шпицберген.

Пониженные концентрации IgA и IgG ассоциированы со статистически значимым понижением на 21-75 % среднего уровня концентраций циркулирующих иммунных комплексов (таблица 46).

Таблица 46 - Параметры системы крови при пониженных концентрациях IgA и IgG у женщин архипелага Шпицберген

Показатель, ед. изм.	Группы в зависимости от уровня содержания IgA			Группы в зависимости от уровня содержания IgG		
	IgA в норме 1,2–5,4 г/л 71,1 % (n = 32)	Пониженные концентрации и IgA, < 1,2 г/л 28,9 % (n = 13)	% - изменения	IgG в норме 7,0–26,0 г/л 46,7 % (n = 21)	Пониженные концентрации IgG, < 7,0 г/л 53,3 % (n = 24)	% - изменения
IgA, г/л	2,30±0,12	0,67±0,06***	↓71%	2,06±0,09	2,15±0,11	↑4%
IgG, г/л	7,11±0,21	7,31±0,18	↓3 %	9,31±0,37	5,32±0,24***	↓43%
Лейкоциты, ×10 ⁹ кл/л	5,11±0,25	4,33±0,28	↓15 %	4,98±0,31	4,81±0,27	↓3 %
Лимфоциты, ×10 ⁹ кл/л	2,19±0,11	2,01±0,16	↓8 %	2,26±0,14	2,04±0,17	↓10 %
Моноциты, ×10 ⁹ кл/л	0,22±0,03	0,21±0,04	↓5 %	0,24±0,03	0,20±0,03	↓17 %
Нейтрофилы, ×10 ⁹ кл/л	2,55±0,09	2,01±0,08	↓21 %	2,44±0,11	2,43±0,13	-
Эозинофилы, ×10 ⁹ кл/л	0,13±0,01	0,16±0,04	↑23 %	0,13±0,02	0,16±0,02	↑23 %
CD3 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,58±0,04	0,62±0,09	↑7 %	0,61±0,05	0,58±0,08	↓5 %
CD4 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,48±0,03	0,49±0,08	↑2 %	0,51±0,05	0,46±0,07	↓10 %
CD8 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,36±0,02	0,38±0,02	↑6 %	0,39±0,03	0,35±0,05	↓10 %
CD10 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,44±0,04	0,41±0,08	↓7 %	0,46±0,05	0,40±0,05	↓13 %
CD19 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,41±0,04	0,44±0,08	↑7 %	0,44±0,05	0,39±0,06	↓11 %
CD16 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,48±0,07	0,47±0,07	↓2 %	0,43±0,03	0,50±0,08	↑16 %
CD71 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,31±0,02	0,35±0,08	↑13 %	0,36±0,04	0,30±0,06	↓17 %
CD95 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,33±0,03	0,32±0,06	↓3 %	0,36±0,04	0,29±0,04	↓19 %
TNF-α, пг/мл	4,30±1,12	8,07±1,56*	↑88 %	7,15±1,85	4,23±1,01	↓41 %
IFN-γ, пг/мл	7,08±0,19	6,89±0,26	↓3 %	7,15±0,21	9,11±0,31	↑27 %
IL-6, пг/мл	5,56±0,78	5,28±0,42	↓5 %	5,71±0,91	5,17±0,34	↓9 %
IL-10, пг/мл	8,47±0,76	14,82±5,89*	↑75 %	9,12±1,07	11,08±2,87	↑21 %
ЦИК IgA, г/л	4,57±0,25	1,14±0,21***	↓75 %	4,59±0,37	2,69±0,38***	↓41%
ЦИК IgM, г/л	7,42±0,56	3,91±0,49***	↓47 %	7,81±0,63	5,18±0,47***	↓34 %
ЦИК IgG, г/л	45,91±2,63	36,11±3,44*	↓21 %	55,83±2,21	31,92±1,46***	↓43 %
Процент активно фагоцитирующих нейтрофилов, %	71,23±3,78	63,25±5,64	↓11 %	70,55±5,37	67,50±3,64	↓4%

Примечание: данные представлены в виде (M±m); *** - p < 0,001 – достоверности различия и ↑ ↓ - повышение, понижение параметров крови при пониженных концентрациях IgA и IgG относительно референсного предела у женщин архипелага Шпицберген.

Образование циркулирующих иммунных комплексов обусловлено активизацией синтеза и повышением содержания в крови иммуноглобулинов, что подтверждает их совместное участие в связывании и выведении антигенов/аутоантигенов (Добродеева Л.К. с соавт., 2006) (таблица 47).

Таблица 47 - Результаты регрессионного анализа взаимосвязи циркулирующих иммунных комплексов с параметрами крови у женщин архипелага Шпицберген

Уравнение регрессии		Достоверность
ЦИК IgM = -1,18 + 4,09*IgM	R ² =0,997	p<0,001
ЦИК IgA = -0,25 + 2,09*IgA	R ² =0,995	p<0,001
ЦИК IgG = 0,02 + 5,99*IgG	R ² =0,996	p<0,001

Образование циркулирующих иммунных комплексов в организме человека происходит непрерывно. ЦИК разрушается фагоцитами в печени и селезенке при переносе опсонизированных на эритроцитах комплексов антиген–антитело, связавшихся с CR3 и CR4-компонентами комплемента. Осаждение иммунных комплексов обусловлено агрегацией нескольких молекул иммуноглобулинов, связанных антигенами и избеганием захвата фагоцитами.

Часть ЦИК удаляется с участием рецепторов для Fc-фрагментов иммуноглобулинов (FcR), экспрессируемых на поверхности моноцитов, нейтрофилов, макрофагов, В-лимфоцитов, натуральных киллеров с последующей активацией антитело-зависимого фагоцитоза и антитело-зависимой клеточной цитотоксичности. Процессы захвата и клиренса циркулирующих иммунных комплексов контролируется, в том числе цитокинами за счет влияния на экспрессию FcR на поверхности иммунокомпетентных клеток.

Отрицательное влияние ЦИК обусловлено большим количеством образуемых комплексов антиген-антитело или нарушением механизмов их удаления. Повышенные концентрации ЦИК вызывают повреждение тканей и развитие воспалительных реакций. IgM опсонизируют преимущественно апоптотические клетки. IgG формируют иммунные комплексы при реакции на

чужеродные антигены. Важная роль в удалении ЦИК принадлежит системе комплемента, компоненты которого опсонизируют иммунные комплексы, подавляя иммунную преципитацию ЦИК, что обеспечивает связывание агрегатов с эритроцитами для последующего удаления их циркуляции (Фрейдлин И.С. с соавт., 1999; Королевская Л.Б. с соавт., 2006; Добродеева Л.К. с соавт., 2014).

3.3.3 Результаты корреляционного и факторного анализа взаимосвязи белков крови с клеточными и гуморальными компонентами иммунной системы у женщин архипелага Шпицберген

Проанализирована взаимосвязь белков крови и параметров системы крови у женщин архипелага Шпицберген с помощью корреляционного и факторного анализа (таблица 48 и 49).

Таблица 48 - Коэффициенты корреляции изучаемых белков с параметрами крови у женщин архипелага Шпицберген

Показатель, ед. изм.	↑ Трансферрин	↑ IgM
Лимфоциты, 10^9 кл/л	–	0,29, $p=0,011$
CD3+, 10^9 кл/л	–	0,26, $p=0,025$
CD4+, 10^9 кл/л	–	–
CD8+, 10^9 кл/л	–	0,26, $p=0,022$
CD71+, 10^9 кл/л	-0,25, $p=0,05$	0,26, $p=0,022$
IgM, г/л	–	–
IgG, г/л	–	0,38, $p=0,001$
IgA, г/л	–	0,74, $p<0,001$
ЦИК, г/л	–	0,89, $p=0,002$
sCD71, нг/мл	0,32, $p<0,039$	–

Примечание: p - статистическая значимость корреляционного анализа; ↑ ↓ - повышение или понижение содержания относительно референсного предела.

У женщин архипелага Шпицберген повышенные концентрации трансферрина ассоциированы со снижением уровня субпопуляций лимфоцитов и взаимосвязаны с увеличением концентраций сывороточного рецептора к трансферрину sCD71, что свидетельствует о метаболическом

перепрограммировании лимфоцитов на фоне сокращения резервных возможностей активизации иммунной системы в условиях гипоксии высоких широт (таблица 48). В данных условиях резервным механизмом иммунной защиты является активизация лимфоцитов с высокой метаболической активностью гликолиза - цитотоксические лимфоциты ($CD8^+$), натуральные киллеры ($CD16^+$), В-лимфоциты ($CD19^+$) (Пашинская К.О. с соавт., 2023).

Повышенные концентрации IgM ассоциируются преимущественно с увеличением уровня лимфоцитов с рецептором к трансферрину ($CD71^+$), цитотоксических лимфоцитов ($CD8^+$) и взаимосвязаны с повышением содержания циркулирующих иммунных комплексов (Пашинская К.О. с соавт., 2023) (таблица 48). Повышенные концентрации ЦИК свидетельствуют о развитии гуморального иммунного ответа.

По результатам факторного анализа для жительниц пос. Баренцбург арх. Шпицберген определено пять факторов, объединяющих иммунологические параметры и белки крови, высоко коррелирующие между собой ($>0,5$) (таблица 49). Суммарная дисперсия составляет 91,66 %, критерий Кайзера-Мейера-Олкина равен 0,77 (приемлемая адекватность).

Таблица 49 - Структура факторов сопряженности параметров системы крови у женщин, проживающих на архипелаге Шпицберген

Фактор	1	2	3	4	5
Трансферрин	—	—	—	0,95	—
IgM	—	0,91	—	—	—
Лимфоциты	0,90	—	—	—	—
CD3	0,89	—	—	—	—
CD8	0,83	—	—	—	—
CD16	0,64	—	—	—	—
CD19	0,70	—	—	—	—
CD71	—	—	—	—	—
CD95	0,68	—	—	—	—
sCD71	—	—	—	—	0,98
Процент фагоц. нейтрофилов	—	—	0,95	—	—
ЦИК	—	0,91	—	—	—
% дисперсии	34,16 %	23,6 %	12,9 %	11,8 %	9,2 %

Первый фактор отображает высокую сопряженность субпопуляций лимфоцитов. Формирование популяционного состава лимфоцитов обусловлено влиянием внутриклеточного содержания АТФ и регуляторов гликолиза, митохондриального метаболизма (Добродеева Л.К. с соавт., 2014; Круглов С.Д. с соавт., 2023). Следовательно, возрастает актуальность исследований по определению метаболической активности лимфоцитов для анализа изменения субпопуляционного состава в условиях Арктики (приложение, рисунок 28).

Второй фактор отображает сопряженность увеличения в крови концентраций IgM и ЦИК. Повышение иммуноглобулинообразования приводит к увеличению концентраций циркулирующих иммунных комплексов с возможным повреждающим действием относительно стенок сосудов и тканей. Увеличение концентраций IgM, сопряженное с увеличением уровня ЦИК на фоне нарушения механизмов их удаления, отображает риск срыва адаптационных перестроек (приложение, рисунок 28).

3.4 Критерии риска срыва адаптационных перестроек у женщин умственного труда зрелого возраста, проживающих на северных и арктических территориях

Трансферрин–CD71–sCD71. Железо необходимо для физиологических процессов в организме, включая эритропоэз и поддержание иммунных реакций. Повышение регуляции и экспрессии рецептора к трансферрину (CD71) является ранним сигналом активации. При активации лимфоцитов потребность в железе обусловлена поддержанием Fe-зависимых процессов, в том числе в цепи переноса электронов во время митохондриального дыхания и повышенного синтеза АТФ (Добродеева Л.К. с соавт., 2014; Круглов С.Д. с соавт., 2023). Рецептор к трансферрину также способствует передаче сигнала от Т-клеточного рецептора путем прямого взаимодействия ζ-цепей корецептора CD3 (Macon-Lemaitre L. et al., 2005; Cronin J.F. et al., 2019).

При недостаточности рецепторов к трансферрину на поверхности Т-лимфоцитов может возникать их анергия. Подавление экспрессии CD71 и последующей активации, пролиферации Т-лимфоцитов происходит при воздействии отрицательных регуляторов, в том числе LAG-3, микроРНК miR-320 (Schaar D.G. et al., 2009; Andrews L.P. et al., 2017).

При подавлении, снижении уровня экспрессии или шеддинге в межклеточную среду рецепторов к трансферрину (CD71) ингибируется активация лимфоцитов, происходит метаболическое перепрограммирование лимфоцитов.

Согласно регрессионному анализу у обследуемых женщин уровень содержания лимфоцитов с рецептором к трансферрину (CD71⁺) определяется преимущественно содержанием зрелых Т-лимфоцитов (CD3⁺) (таблица 50). Уменьшение числа активно действующих рецепторов обуславливает торможение процессов развития иммунной реакции. Снижение функциональной активности лимфоцитов ассоциировано с влиянием на организм природных факторов Севера и Арктики (Добродеева Л.К., 2001).

Таблица 50 - Результаты регрессионного анализа взаимосвязи уровня лимфоцитов с рецептором к трансферрину с параметрами крови у женщин Европейского Севера и Арктики

Территория исследования	Уравнение регрессии	R ²	P-уровень
Архангельская обл.	$CD71^{+} = 0,63 + 0,06 \cdot CD3^{+} - 0,001 \cdot \text{Трансферрин} + 0,006 \cdot IL-10$	0,69	0,001
Мурманская обл.	$CD71^{+} = 0,08 + 0,50 \cdot CD3^{+} + 0,28 \cdot CD16^{+}$	0,83	0,001
арх. Шпицберген	$CD71^{+} = -0,12 + 0,27 \cdot CD3^{+} + 0,78 \cdot CD8^{+}$	0,96	0,001

Определение уровня лимфоцитов с рецептором к трансферрину (CD71⁺) позволяет сформировать представление об уровне адаптированности иммунной системы в условиях северных и арктических территорий. При содержании лимфоцитов с фенотипами CD10⁺ и CD71⁺ в пределах 0,50-0,60×10⁹ кл/л

формируется устойчивая адаптированность иммунной системы (Каббани М.С.с соавт., 2023; Щёголева с соавт., 2015, 2016).

Увеличение концентраций трансферрина в крови отображает компенсаторную реакцию на потребность поддержания эффективности эритропоэза в условиях Севера и Арктики. Трансферрин важен, в том числе как белок, обеспечивающий активацию, пролиферацию и дифференцировку иммунокомпетентных клеток.

У женщин Архангельской обл. установлена обратная взаимосвязь уровня трансферрина и содержания лимфоцитов с рецептором к трансферрину (CD71⁺), свидетельствующая о наличии процесса регуляции по типу обратной связи на уровне изменения рецепторной чувствительности клеток (таблица 51).

У женщин Мурманской обл. характерно наличие ингибирующих факторов, влияющих на уровень трансферрина: повышенные концентрации IFN- γ , sCD71 (таблица 51).

У женщин полярного архипелага Шпицберген увеличение концентраций трансферрина в крови ассоциируется со снижением уровня лимфоцитов с рецептором к трансферрину (CD71⁺) и взаимосвязано с увеличением содержания сывороточных рецепторов к трансферрину sCD71, что свидетельствует об увеличении интенсивности эритропоэза в условиях высоких широт (таблица 51).

Таблица 51 - Результаты регрессионного анализа взаимосвязи трансферрина с параметрами крови у женщин Европейского Севера и Арктики

Территория	Уравнение регрессии	R ²	p
Архангельская обл.	Трансферрин = 481,57 - 442,51*CD71 ⁺ + 2,44*IL-6	0,68	0,001
Мурманская обл.	Трансферрин = 266,01 - 0,17* IFN- γ + 1,78*IL-6 - 3,14*sCD71	0,73	0,001
арх. Шпицберген	Трансферрин = 173,41 + 0,07* sCD71	0,32	0,001

Считаем, что выраженная активизация перераспределения железа с увеличением сывороточного рецептора к трансферрину sCD71 свидетельствует о

сокращении резервных возможностей активизации иммунной системы в условиях гипоксии (Пашинская К.О. с соавт., 2024).

Компоненты внеклеточного пула рецепторов. *sCD71*. Увеличение концентраций в крови растворимого рецептора к трансферрину отражает повышение эритропоэтической активности, обуславливающей недостаточность иммунокомпетентных клеток в железе. Уровень свободных форм рецептора к трансферрину преимущественно отображает эритропоэтическую активность (Haase V.H., 2013). Степень экспрессии рецептора к трансферрину зависит от пролиферативной активности иммунокомпетентных клеток. При ускорении цикла рецептора трансферрина увеличивается воздействие на них экстрацеллюлярных протеаз с отделением (шеддингом) растворимого рецептора к трансферрину.

sCD62L. Повышение экспрессии мембранной формы CD62L проявляется повышением концентраций свободных форм рецептора sL-селектина (Yang S. et al., 2011) и обусловлено повышением уровня активированных лимфоцитов, натуральных киллеров. Таким образом, накопление свободного пула внеклеточных рецепторов ассоциировано с процессами активизации, пролиферации и дифференцировки (Самодова, А.В. с соавт., 2014, 2019).

sApo-1/Fas, sFasL. Накопление свободного пула рецепторов *sApo-1/Fas* и *sFasL* отражает процесс обратного развития иммунной реакции путем апоптоза. Уровень апоптоза растёт во избежание повышенных концентраций функционально активных лимфоцитов, поддерживая иммунный гомеостаз (Самодова А.В. с соавт., 2014). Накопление внеклеточного пула рецепторов ассоциируется с дефицитом фагоцитарной защиты нейтрофилов и моноцитов (Добродеева Л.К. с соавт., 2014).

IgM и циркулирующие иммунные комплексы. Образование циркулирующих иммунных комплексов - физиологический механизм связывания эндогенных и экзогенных антигенов иммуноглобулинами (Добродеева с соавт., 2014). Крупные ЦИК разрушаются в селезенке и печени. Мелкие могут накапливаться в стенках мелких сосудов, различных тканях, органах и вызывать их повреждение. Взаимодействие ЦИК с иммунокомпетентными клетками способствует активизации, мобилизации цитотоксического потенциала.

Связывание ЦИК идет с рецепторами клеток для Fc-фрагмента иммуноглобулинов и для C3, C1 - компонентов комплемента. Экзоцитоз гидролитических ферментов и активных форм кислорода (АФК) вызывает лизис иммунных комплексов и транспортирующих клеток. Клетки с низкой метаболической активностью доставляют ЦИК фиксированным макрофагам (Ярилин А.А., 2010; Dobrodeeva L.K. et al., 2021). Увеличение синтеза иммуноглобулинов направлено на поддержание гомеостаза организма в изменяющихся условиях внешней и внутренней среды, обеспечивая направленный транспорт вещества или субстрата, вызвавших их образование и иммунных комплексов в места утилизации, клиренса. Однако, повышенные концентрации ЦИК оказывают повреждающее действие (рисунок 25) (Пашинская К.О. с соавт., 2024).

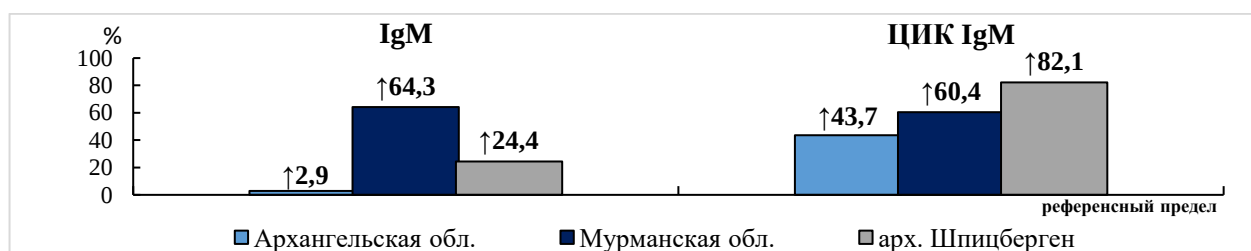


Рисунок 25 - Частота встречаемости повышенного уровня IgM и ЦИК IgM у женщин Европейского Севера и Арктики

Избыточная активность натуральных киллеров CD16⁺ и пониженный уровень апоА-I–лиганда ЛПВП. Нарушение энергетических обменных процессов в условиях Севера и Арктики проявляется повышением содержания в крови ЛПНП и снижением содержания ЛПВП, что обуславливает недостаточность компенсации дислипидемии (Олесова Л.Д. с соавт., 2019). Данные о частоте встречаемости метаболических нарушений необходимы для планирования профилактических мероприятий (Аверьянова И.В., 2022). Дисфункция ЛПВП возникает при изменении соотношения липидных компонентов или нарушении структурного апоА-I-лиганда в результате окислительной модификации или при замещении белками, входящими в состав протеома (Куликов В.А., 2011; Burilo E. et al., 2017).

Снижение уровня ЛПВП отмечается у носителей генотипа А/А гена АРОА1. Аллель*А ассоциирован с более низким уровнем экспрессии гена АРОА1, уменьшением количества апоА-I и ЛПВП в крови. Аллель *G гена АРОА1 проявляет эффект снижения уровней ТГ, ЛПНП и повышения содержания ЛПВП в крови у женщин независимо от уровня двигательной активности (Даутова А.З. с соавт., 2021).

Дефицит апоА-I ЛПВП ассоциирован с активизацией В-лимфоцитов (CD19⁺) у женщин Европейского Севера и цитотоксических лимфоцитов, натуральных киллеров (CD8⁺, CD16⁺) женщин Арктической территории (таблица 53). Активность клеточных и гуморальных реакций направлена на предотвращение иммуногенных концентраций ЛПНП. Повышенная активность цитотоксических лимфоцитов и натуральных киллеров отображает напряженность иммунных процессов (Щёголева Л.С. с соавт., 2010, 2016; (Пашинская К.О. с соавт., 2024).

Риск срыва адаптации у жителей северных и арктических территорий обусловлен напряжением и истощением функциональных резервов. Комплекс неблагоприятных факторов предъявляет организму значительные требования, вынуждая его использовать физиологические функциональные резервы (Аверьянова И.В. с соавт., 2023). Нормализация уровня лимфоцитов с цитотоксической активностью до уровня физиологической нормы свидетельствует об адаптации человека к условиям северных и арктических территорий (Каббани М.С. с соавт., 2023).

По нашему мнению, у женщин, проживающих в условиях северных и арктических территорий, риск срыва адаптационных перестроек возникает при сокращении резервных возможностей активации иммунной системы (CD71) в результате повышения потребности транспорта железа трансферрином для поддержания эритропоэза с увеличением концентрации сывороточного рецептора к трансферрину (sCD71) (таблица 52) (Пашинская К.О. с соавт., 2024).

Считаем, что нарушение эффективности механизмов клиренса и утилизации посредством фагоцитоза обуславливает недостаточность утилизации свободных форм рецепторов с увеличением их концентраций sCD71>1900 нг/мл, sCD62L >9

нг/мл, sApo1-Fas>0,6 нг/мл, sFasL>0,15 нг/мл (таблица 53) (Пашинская К.О. с соавт., 2024).

Придерживаемся мнения, что увеличение концентраций IgM, сопряженное с увеличением циркулирующих иммунных комплексов, отображает риск срыва адаптационных перестроек с нарушением гемодинамики, повреждением тканей и активизацией антителозависимой цитотоксичности (таблица 53) (Пашинская К.О. с соавт., 2024).

У женщин в условиях Арктики срыв адаптации проявляется дисрегуляцией иммунного ответа при одновременном повышении концентраций натуральных киллеров CD3⁺CD16⁺ и снижении уровня содержания ЛПВП, обуславливая напряженность иммунных процессов на фоне снижения антиоксидантной, противовоспалительной защиты организма (таблица 52).

Таким образом, определение изменения содержания иммунорегуляторных белков крови информативно в оценке состояния организма и внутрисистемного, межсистемного соотношения в процессе адаптации человека при действии комплекса климатогеографических факторов северных и арктических территорий (Пашинская К.О. с соавт., 2024).

Таблица 52 - Критерии риска срыва адаптационных перестроек у женщин, проживающих на северных и арктических территориях

Параметры, ед. изм.	Женщины Архангельской обл. n = 372	Женщины Мурманской обл. n = 140	Женщины арх. Шпицберген n = 45
CD71+ <0,5×10 ⁹ кл/л sCD71>1900 нг/мл	6,7 % (n = 25)	8,6 % (n = 12)	35,5 % (n = 16)
sCD71>1900 нг/мл sCD62L >9 нг/мл sApo1- Fas >0,6 нг/мл sFasL >0,15 нг/мл Процент фагоцитирующих нейтрофилов < 45%	8,1 % (n=30)	12,1 % (n = 17)	2,2 % (n = 1)
IgM>2,2 г/л ЦИК IgM >3,6 г/л	2,7 % (n = 10)	47,8 % (n = 67)	24,4 % (n = 11)
CD3 ⁺ CD16 ⁺ > 0,8×10 ⁹ кл/л ЛПВП <0,8 ммоль/л апоА-I <100 мг/дл	—	8,6 % (n = 12)	не определен

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для женщин зрелого возраста, занятых умственным трудом и проживающих на северных и арктических территориях, выявлены особенности клеточного и гуморального компонентов иммунной системы. У женщин Европейского Севера (Архангельская обл.) выявлено снижение относительно референсных пределов содержания зрелых Т-лимфоцитов ($CD3^+$), Т-хелперов ($CD4^+$), Т-лимфоцитов с рецептором к трансферрину ($CD71^+$), лимфоцитов с рецептором к апоптозу ($CD95^+$) и повышение содержания циркулирующих иммунных комплексов, свободных рецепторов к трансферрину ($sCD71$). У женщин Арктической территории (Мурманская обл.) установлена активизация цитотоксических лимфоцитов ($CD8^+$), натуральных киллеров ($CD16^+$), В-лимфоцитов ($CD19^+$) на фоне дефицита содержания зрелых Т-лимфоцитов ($CD3^+$), Т-лимфоцитов с рецептором к трансферрину ($CD71^+$) и увеличение уровней компонентов внеклеточного пула, преимущественно цитокина $IFN-\gamma$, свободных рецепторов к трансферрину ($sCD71$), и циркулирующих иммунных комплексов. Для женщин полярного архипелага Шпицберген изменение параметров крови связано с активизацией миграционных процессов в физиологических условиях тканевой гипоксии и накоплением ЦИК, свободных форм рецепторов.

У женщин северных и арктических территорий адаптивные изменения системы крови связаны с увеличением интенсивности эритропоэза, обмена железа, усилением липидного обмена и соответственно с повышением потребности в белках крови, поддерживающих данные физиологические процессы, а именно, трансферрина, гаптоглобина, иммуноглобулинов, липопротеидов.

При интенсификации эритропоэза увеличивается потребность в обеспечении оптимального количества железа трансферрином. На фоне интенсификации эритропоэза происходит усиление процесса разрушения эритроцитов, повреждения их мембраны, что обуславливает потребность в гаптоглобине для связывания свободного гемоглобина в кровотоке.

В условиях северных и арктических территорий интенсификация липидного обмена и мобилизация энергетических ресурсов сопровождается изменением концентраций ЛПНП и ЛПВП. Недостаточность механизмов выведения продуктов метаболических процессов обуславливает активизацию гуморальных реакций.

Повышение содержания иммуноглобулинов свидетельствует о потребности клиренса компонентов с антигенной/аутоантигенной активностью при увеличении их уровней с последующим клиренсом.

У 31-36 % женщин Европейского Севера (Архангельская область) относительно референсного предела содержания установлено значительное в 1,7-3,8 раза повышение уровней трансферрина и снижение IgA. Установлена обратная взаимосвязь концентраций трансферрина с уровнем содержания лимфоцитов с рецептором к трансферрину (CD71⁺). Снижение уровня лимфоцитов с рецептором к трансферрину обуславливает нарушение процесса активации лимфоцитов, что может приводить к снижению активности гуморального иммунитета и проявляется регистрацией пониженного уровня содержания IgA.

У 43-70 % женщин Арктической территории (Мурманская область) относительно референсного предела содержания выявлено значительное в 2,2-3,6 раза повышение уровней гаптоглобина, IgM, IgA и снижение IgG. Увеличение содержания гаптоглобина объясняется потребностью реализации антиоксидантной функции в условиях гипоксии высоких широт, недостаточности оксигенации тканей при структурно-функциональных изменениях эритроцитов с увеличением их агрегации и разрушением в циркуляции.

Повышение содержания гаптоглобина ассоциируется с повышением активности лимфоцитов, что свидетельствует об иммунорегуляторном действии. О приоритетном формировании гуморальных реакции свидетельствует увеличение иммуноглобулинообразования преимущественно за счет повышения концентраций IgM, IgA, сопряженного со снижением содержания натуральных киллеров (CD16⁺), цитотоксических лимфоцитов (CD8⁺) и ассоциированного с увеличением уровней свободных рецепторов sCD71, sApo-1/Fas, sFasL, что отражает потребность

иммуноглобулинообразования, в том числе для элиминации излишних концентраций компонентов внеклеточного пула.

У 24-58 % женщин архипелага Шпицберген относительно референсного предела содержания определено значительное в 1,8-3,4 раза повышение концентрации трансферрина, IgM и снижение уровня содержания IgG и IgA. Увеличение концентраций трансферрина ассоциировано со снижением содержания лимфоцитов с мембранным рецептором к трансферрину (CD71+) и взаимосвязано с повышением концентраций свободных форм рецептора к трансферрину (sCD71), что свидетельствует о сокращении резервных возможностей активизации иммунной системы в условиях тканевой гипоксии. Увеличение концентраций IgM отображает активизацию иммуноглобулинообразования, сопровождающейся преимущественно повышением концентраций иммунных комплексов в циркуляции с возможным их повреждающим действием.

У 21-56 % женщин, проживающих на Европейском Севере и Арктической территории, установлено выраженное в 1,4-1,6 раза снижение содержания структурных апопротеинов apoB и apoA-I липопротеидов. Считаем, что дефицит структурных apoB и apoA-I свидетельствует о начальных этапах нарушения липидного обмена. У женщин в условиях Арктики срыв адаптации проявляется одновременным повышением концентраций натуральных киллеров и снижением уровня содержания ЛПВП, apoA-I-лиганда, обуславливая напряженность и дисрегуляцию иммунного процесса на фоне снижения антиоксидантной, противовоспалительной защиты организма.

В условиях Севера и Арктики воздействие комплекса природных факторов предъявляет значительные требования для поддержания гомеостаза организма (Афанасьева Е.Б. с соавт., 2019). Развитие физиологических перестроек взаимосвязано с состоянием иммунной системы, клеточные и гуморальные компоненты которой регулируются белками крови за счет проявления их иммунорегуляторных, антиоксидантных, противовоспалительных свойств. Полученные данные подтверждают необходимость профилактических мероприятий для лиц, проживающих на северных и арктических территориях.

ВЫВОДЫ

1. Относительно референсного предела содержания установлено значительное в 2-4 раза повышение концентраций трансферрина и снижение уровня IgA в 31-36 % случаев у женщин Европейского Севера (Архангельская область), повышение концентраций гаптоглобина, IgM, IgA и снижение уровня IgG в 43-70 % случаев у женщин Арктической территории (Мурманская область), повышение концентраций трансферрина, IgM и снижение уровней IgA, IgG в 24-58 % случаев у женщин архипелага Шпицберген. У женщин, проживающих на северных и арктических территориях установлено выраженное в 1,4-1,6 раза снижение содержания структурных апопротеинов апоВ и апоА-I в 21-56 % случаев.

2. Повышенные концентрации трансферрина у женщин зрелого возраста, проживающих на северных и арктических территориях, ассоциированы со снижением содержания лимфоцитов с рецептором к трансферрину (CD71+) и высокими концентрациями его свободного рецептора (sCD71). Повышение концентрации гаптоглобина взаимосвязано с увеличением уровня агрегации эритроцитов и активизацией Т-лимфоцитов, повышением концентраций свободных рецепторов sCD71, sFasL.

3. У женщин, проживающих на северных и арктических территориях, синтез иммуноглобулинов выражен преимущественно IgM при более низкой концентрации IgA и IgG на фоне пониженных уровней зрелых Т-лимфоцитов (CD3+), Т-лимфоцитов с рецептором к трансферрину (CD71+).

4. У обследованных женщин, проживающих в условиях Арктики, срыв адаптации обусловлен дисрегуляцией иммунного ответа при повышении концентраций натуральных киллеров и снижении уровня содержания ЛПВП и апоА-I-лиганда.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Увеличение концентраций в крови свободных рецепторов к трансферрину (sCD71) на фоне снижения содержания клеток с мембранным рецептором к трансферрину (CD71⁺) свидетельствует о сокращении резервных возможностях активации иммунной системы в условиях гипоксии.

2. Критериями риска недостаточности утилизации продуктов адаптационных реакций является увеличение концентрации sCD71 > 1900 нг/л, sCD62L > 9,0 нг/мл, sApo-1/Fas > 0,06 нг/мл, sFasL > 0,15 нг/мл.

3. Чрезвычайно высокие концентрации IgM (> 2,2 г/л) в сочетании с повышенным уровнем ЦИК IgM (> 3,6 г/л) создают риск нарушения гемодинамики, экзоцитоза, чрезмерной активизации антителозависимой цитотоксичности.

4. Риск срыва адаптации проявляется дисрегуляцией иммунного ответа, ассоциированного с повышением содержания естественных киллеров (CD3⁺CD16⁺) на фоне недостаточности антиоксидантной, противовоспалительной защиты организма. Патент РФ № 2810808 от 28.12.2023 «Способ прогнозирования срыва адаптации у людей, работающих в неблагоприятных климатических условиях Арктики».

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Hr	гаптоглобин (мг/л);
Hb	свободный гемоглобин (г/л);
Hr-Hb	комплекс гаптоглобина на свободным гемоглобином;
CD163	макрофагальный рецептор для распознавания комплекса Hr-Hb;
Tf	трансферрин (мг/дл);
TfR	клеточный рецептор к трансферрину;
ТГ	триглицериды (ммоль/л);
ФЛ	фосфолипиды (ммоль/л);
ЖК	жирные кислоты;
ОХС	общий холестерин (ммоль/л);
ЭХС	эфиры холестерина;
ЛПОНП	липопротеиды очень низкой плотности;
ЛПНП	липопротеиды низкой плотности (ммоль/л);
ЛПВП	липопротеиды высокой плотности (ммоль/л);
апоВ	аполипопротеин В ЛПНП (мг/дл);
апоА-I	аполипопротеин А-I ЛПВП (мг/дл);
оЛПНП	окислено-модифицированные ЛПНП (мкг/мл);
АФК	активные формы кислорода;
ПОЛ	перекисное окисление липидов;
ЛХАТ	лецитин-холестерин-ацилтрансфераза;
Ig	иммуноглобулины;
mIg	мономерная форма иммуноглобулинов;
sIg	секреторная форма иммуноглобулинов;
Fc-фрагмент	участок молекулы иммуноглобулинов, связывающийся со специфическими Fc-рецепторами клеток;
IgM	иммуноглобулин М (г/л);
IgG	иммуноглобулин G (г/л);

IgA	иммуноглобулин А (г/л);
IgE	иммуноглобулин Е (г/л);
ЦИК	циркулирующий иммунный комплекс (г/л);
TNF- α	фактор некроза опухоли (пг/мл);
IFN- γ	интерферон гамма (пг/мл);
IL-6	интерлейкин-6 (пг/мл);
IL-10	интерлейкин-10 (пг/мл);
LAG-3	индуцированный активацией корецептор TCR;
TCR	Т-клеточный рецептор;
CD3 ⁺	активированные (зрелые) Т-лимфоциты (10^9 кл/л);
CD10 ⁺	лимфоциты с рецепторами, отражающими пролиферацию (10^9 кл/л);
CD4 ⁺ , Th2	Т-хелперы, индукторы (10^9 кл/л);
CD8 ⁺ , Th1	цитотоксические Т-лимфоциты, супрессоры (10^9 кл/л);
CD16 ⁺ , NK	натуральные киллеры (10^9 кл/л);
CD19 ⁺	В-лимфоциты, антителообразующие лимфоциты (10^9 кл/л);
CD71 ⁺	Т-лимфоциты с рецептором к трансферрину (10^9 кл/л);
CD95 ⁺	лимфоциты с рецепторами к апоптозу (10^9 кл/л);
C3b	компонент системы комплемента;
sCD	растворимые формы мембранных рецепторов;
sCD62L	растворимая форма L-селектина;
sCD71, sTfR	растворимая форма рецептора к трансферрину;
sAPO-1/Fas	растворимая форма клеточных рецепторов, инициирующих апоптоз (CD95 ⁺);
sFasL	растворимая форма Fas-лиганда;
HIF-1($\alpha\beta$)	индуцируемый гипоксией фактор;
HIF-1 α	альфа-субъединица гипоксией индуцированного фактора;

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абакушина, Е.В. Основные свойства и функции НК-клеток человека / Е.В. Абакушина, Е.Г. Кузьмина, Е.И. Коваленко // Иммунология. – 2012. – № 4. – С. 220-224.
2. Абумуслимов, С.С. Возрастные и половые различия эритроцитарных, лейкоцитарных и тромбоцитарных параметров крови / С.С. Абумуслимов, З.А. Магомедова, Л.М. Халидова // Московский хирургический журнал. – 2018. – № 2(60). – С. 74-79.
3. Аверьянова, И.В. Влияние полиненасыщенных жирных кислот семейства омега-3 на липидный обмен у мужчин-северян / И.В. Аверьянова, О.О. Алёшина // Атеросклероз и дислипидемии. – 2025. – № 1(58). – С. 50-56.
4. Аверьянова, И.В. Динамика основных показателей углеводного обмена и возможные причины его нарушения в осенний и зимний периоды года у современных жителей-северян / И.В. Аверьянова, О.О. Алёшина // Acta Biomedica Scientifica. – 2024. – Т. 9, № 5. – С. 142-149.
5. Аверьянова, И.В. Возрастные особенности организма жителей Крайнего Севера на основе построения матриц функционального состояния / И.В. Аверьянова, Е.А. Луговая, С.И. Вдовенко, Ю.В. Барбарук // Экология человека. – 2023. – № 1. – С. 41-53.
6. Аверьянова, И.В. Распространенность и частота встречаемости компонентов метаболического синдрома у жителей-северян / И.В. Аверьянова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2022. – Т. 67, № 8. – С. 444-450.
7. Аверьянова, И.В. Ответные реакции кардиогемодинамики при локальном холодовом воздействии у жителей приморской и континентальной зон Магаданской области / И.В. Аверьянова // Экология человека. – 2021. – № 10. – С. 29-36.
8. Агаджанян, А.Н. Сравнительная характеристика динамики респираторной системы, газового и кислотно-щелочного состава крови у коренных и пришлых жителей республики Саха (Якутия) / А.Н. Агаджанян, Н.В. Борисова, Г.А. Егорова,

- Л.А. Малышева, П.Г. Петрова // Вестник новых медицинских технологий. – 2006. – Т. 13, № 2. – С. 184-185.
9. Агаджанян, Н.А. Воздействие внешних факторов на формирование адаптивных реакций организма человека / Н.А. Агаджанян, Г.М. Коновалова, Р.Ш. Ожева [и др.] // Новые технологии. – 2010. – № 2. – С. 142-144.
 10. Айзман, Р.И. Мониторинг здоровья учащейся молодежи и его практическое значение / Р.И. Айзман, А.Д. Герасев, В.Б. Рубанович // Природные и интеллектуальные ресурсы Сибири. – 2018. – С. 54-58.
 11. Айзман, Р.И. Современные представления о здоровье как холистической системе и методах его оценки / Р.И. Айзман // Материалы XXIII съезда физиологического общества им. И.П. Павлова. – 2017. – С. 191-192.
 12. Алексеева, С.Н. Сравнительная характеристика липидного и гормонального статуса у жителей разных районов республики Саха (Якутия) / С.Н. Алексеева, У.Д. Антипина, С.П. Птицына, Ю.В. Собакин, Е.П. Бетюнская, С.В. Протодяконов // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: медицинские науки. – 2020. – № 4(21). – С. 5-12.
 13. Аллилуев, И.А. Транскрипционный фактор 1: механизмы регуляции при гипоксии и нормоксии / А.И. Аллилуев // Известия вузов. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. – 2014. – № 3. – С. 51-56.
 14. Антипова, Е.И. Оценка динамики психофизиологических характеристик и работоспособности специалистов по социальной работе / Е.И. Антипова, Д.З. Шибкова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – С. 457.
 15. Афанасьева, Е.Б. Сравнительное исследование компенсаторно-приспособительных и резервных возможностей организма коренного и пришлого населения в условиях Якутии / Е.Б. Афанасьева, Н.В. Борисова // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: медицинские науки. – 2019. – № 3(16). – С. 5-10.
 16. Байгужин, П.А. Способы оптимизации напряженности умственного труда как фактора профессионального стресса (обзор) / П.А. Байгужин // Вестник

Челябинского государственного педагогического университета. – 2012. – № 3. – С. 378-396.

17. Балановская, Е.В. Русский генофонд на русской равнине / Е.В. Балановская, О.П. Балановский. – М.: Луч, 2007. – 416 с.

18. Безменова, И.Н. Выбор информативных генетических маркеров для оценки адаптационного потенциала жителей северян (обзор) / И.Н. Безменова // Public Health and Life Environment. – 2023. – Т. 31, № 1. – С. 7-12.

19. Бичкаева, Ф.А. Соотношение содержания инсулина, половых гормонов, стероидсвязывающего β -глобулина, параметров липидного обмена и глюкозы у мужского населения Арктики / Ф.А. Бичкаева, Е.В. Типисова, Н.И. Волкова // Проблемы репродукции. – 2016. – Т. 22, № 2. – С. 99-110.

20. Бойко, Е.Р. Физиолого-биохимические основы жизнедеятельности человека на Севере / Е.Р. Бойко. – Екатеринбург: УрО РАН, 2005. – 188 с.

21. Борисова, Д.С. Актуальные вопросы сохранения репродуктивного здоровья населения, проживающего в районах холодного климата (обзор литературы) / Д.С. Борисова, В.П. Чашин // Гигиена окружающей среды. – 2022. – № 101(8). – С. 886-895.

22. Борисова, Е.П. Респираторные симптомы и факторы риска болезней органов дыхания среди взрослого населения республики Саха (Якутия) в зависимости от медико-экономического районирования / Е.П. Борисова, Е.С. Кылбанова, А.Н. Аргунова, У.С. Портнягина, В.Н. Неустроева, П.Г. Петрова // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 5. – С. 101.

23. Борисова, Н.В. Оценка адаптации к экстремальному климату представителей Азиатских популяций / Н.В. Борисова, Данилова Д.В. // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. – 2023. - № 2(31). – С. 60-66.

24. Бочаров, М.И. Терморегуляция организма при холодовых воздействиях. Обзор. Сообщение 1 / М.И. Бочаров // Журнал медико-биологических исследований. – 2015. – № 1. – С. 5-15.

25. Булгаков, М.В. Роль отдельных ферментов гликолиза в регуляции иммунного ответа / М.В. Булгаков, В.А. Рагулина // Вектор молодежной медицинской науки. – 2024. – № 1. – С. 123-129.
26. Величковский, Б.Т. Причины и механизмы низкого коэффициента использования кислорода в легких человека на Крайнем Севере / Б.Т. Величковский // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 2 (90). – С. 97-101.
27. Виноградова, В.В. Районирование России по природным условиям жизни населения с учетом экстремальных климатических событий / В.В. Виноградова // Известия РАН. Серия Географическая. – 2021. – Т. 85, № 1. – С. 5-13.
28. Гармаева, Д.К. Показатели клеточного состава крови при экспериментальном холодовом воздействии / Д.К. Гармаева, Л.И. Аржакова, Т.И. Дмитриева, Н.И. Павлова, Ц.К. Гармаев // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 1. – С. 4.
29. Голубева, Е.К. Физиологические механизмы эритродиареа / Е.К. Голубева // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2011. – Т. 16, № 3. – С. 56-61.
30. Гришанов, С.А. Актуальные проблемы сохранения репродуктивного здоровья женщин-работниц умственного труда / С.А. Гришанов, Д.Ю. Каллистов, А.И. Романов // Здравоохранение Российской Федерации. – 2009. – № 4. – С. 43-45.
31. Громов, А.А. Особенности состояния гомеостаза и липидного профиля на Севере / А.А. Громов, М.В. Кручинина, В.Н. Кручинина // Атеросклероз. – 2019. – Т. 15, № 3. – С. 62-76.
32. Губкина, Л.В. Индивидуальные особенности ответа системы иммунитета человека на кратковременное пребывание в воздушной среде -25°C / Л.В. Губкина, А.В. Самодова // Siberian Journal of Life Science and Agriculture. – 2021. – Т. 13, № 4. – С. 159-174.
33. Гудков, А.Б. Внешнее дыхание человека на Европейском Севере / А.Б. Гудков, О.Н. Попова. – Архангельск, 2012. – 251 с.
34. Гусев, Е.Ю. Физиологическая и патогенетическая роль рецепторов-мусорщиков у человека / Е.Ю. Гусев, Н.В. Зотова, Ю.А. Журавлева, В.А. Черешнев // Медицинская иммунология. – 2020. – Т. 22, № 1. – С. 7-48.

35. Гуцол, Л.О. Механизмы формирования дисфункции липопротеинов высокой плотности (сообщение 2) / Л.О. Гуцол, И.Э. Егорова, Е.Ю. Коршунова // Забайкальский медицинский вестник. – 2019. – № 4. – С. 171-180.
36. Даутова, А.З. Липидный профиль плазмы молодых женщин в зависимости от физической активности и наследственной предрасположенности / А.З. Даутова, В.Г. Шамратова, Е.В. Воробьева // Журнал медико-биологических исследований. – 2021. – Т. 9, № 1. – С. 5-15. DOI: 10.37482/2687-1491-Z038
37. Дегтева, Г.Н. Состояние эритронов у жителей северных территорий / Г.Н. Дегтева // Экология человека. – 2004. – № 6. – С. 53-57.
38. Дегтева, Г.Н. Система красной крови рабочих нефтедобычи на о. Колгуев при экспедиционно-вахтовом труде / Г.Н. Дегтева, Н.Н. Кононюк, Л.Е. Громова // Бюллетень сибирской медицины. – 2005. – Т. 4, № S1. – С. 148-149.
39. Дели, А.Д. Психогенные стресс-зависимые факторы и механизмы формирования нарушений менструальной функции / А.Д. Дели, А.Э. Каспарова, О.Г. Литовченко [и др.] // Вестник СурГУ. Медицина. – 2023. – Т. 16, № 1. – С. 64-73.
40. Джалилова, Д.Ш. HIF-1-опосредованные механизмы взаимосвязи устойчивости к гипоксии и опухолевого роста / Д.Ш. Джалилова, О.В. Макарова // Биохимия. – 2021. – Т. 86, № 10. – С. 1403-1422.
41. Добродеева, Л.К. Иммунологическое районирование / Л.К. Добродеева. – Сыктывкар: Изд-во Коми науч. центра УрО РАН, 2001. – 110 с.
42. Добродеева, Л.К. Иммунологическая реактивность, состояние здоровья населения Архангельской области / Л.К. Добродеева, Л.П. Жилина. – Екатеринбург: УрО РАН, 2004. – 228 с.
43. Добродеева, Л.К. Пределы физиологического колебания в периферической крови метаболитов, гормонов, лимфоцитов, цитокинов, иммуноглобулинов у жителей Архангельской области: Информационные материалы / Л.К. Добродеева. – Архангельск, 2005. – 52 с.

44. Добродеева, Л.К. Содержание аутоантител у практически здоровых людей / Л.К. Добродеева, Л.В. Сенькова, Г.Т. Лютфалиева [и др.] // Физиология человека. – 2006. – Т. 32, № 1. – С. 99-107.
45. Добродеева, Л.К. Взаимосвязи в системе иммунитета / Л.К. Добродеева, А.В. Самодова, О.Е. Карякина. – Екатеринбург: РИО УрО РАН, 2014. – 198 с.
46. Добродеева, Л.К. Нейтропения и регуляция иммунитета у человека в условиях Арктики / Л.К. Добродеева, С.Н. Балашова, К.Г. Добродеев. – Екатеринбург: УрО РАН, 2021. - 198 с.
47. Добродеева, Л.К. Адгезия и агрегация клеток периферической венозной крови у жителей высоких широт / Л.К. Добродеева, А.В. Самодова. – Екатеринбург: УрО РАН, 2024. – 216 с.
48. Долгов, В.В. Клиническая лабораторная диагностика / В.В. Долгов, В.В. Меньшиков. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 928 с.
49. Доценко, М. Холестерин и иммунитет: клинико-иммунологические параллели / М. Доценко, Д. Алексейчик, Ю. Панкратова // Наука и инновации. – 2015. – № 4 (146). – С. 58-64.
50. Дубинин, К.Н. Роль гормонов системы гипофиз-щитовидная железа в обеспечении адаптационного потенциала у женщин Крайнего Севера / К.Н. Дубинин, Е.В. Типисова // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2012. – Т. 14, №5 (2). – С. 330-332.
51. Дубинина, Н.И. Особенности проведения предварительных и периодических медицинских осмотров персонала в условиях работы вахтовым методом на Арктическом шельфе / Н.И. Дубинина, Г.Н. Дегтева, Я.А. Корнеева // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2012. – № 5-2 (87). – С. 127-130.
52. Евсеева, И.В. Показатели иммунного статуса в двух коренных этнических группах Севера / И.В. Евсеева // Экология человека. – 2010. – № 10. – С. 37-41.
53. Елисеев, Д.Н. Компенсаторные процессы в системе крови в условиях гипотермического воздействия / Д.Н. Елисеев // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2018. – № 1. – С. 32-36.

54. Елфимова, А.Э. Гормональный профиль жительниц Европейского Севера с разными уровнями тиреотропного гормона / А.Э. Елфимова, Е.В. Типисова, И.Н. Молодовская и др. // Проблемы репродукции. – 2021. – Т. 27, № 3. – С. 49-57.
55. Елфимова, А.Э. Содержание половых гормонов у жительниц Ямало-Ненецкого автономного округа с различным статусом фертильности / А.Э. Елфимова // Сибирский научный медицинский журнал. – 2020. – № 40(3). – С. 75-80.
56. Зайцева, Н.В. Нарушение протеомного профиля плазмы крови у населения, проживающего в зоне влияния выбросов металлургических производств / Н.В. Зайцева, М.А. Землянова // Медицина труда и промышленная экология. – 2016. – № 12. – С. 1-5.
57. Зенько, М.Ю. Перекрестная адаптация: от Ф.З. Меерсона до наших дней. Часть 2. Механизмы перекрестной адаптации / М.Ю. Зенько, Е.А. Рыбникова // Успехи физиологических наук. – 2022. – Т. 53, № 4. – С. 62-70.
58. Зубаткина, О.В. Обеспеченность аденозинтрифосфатом лимфоцитов периферической крови у жителей Европейского севера / О.В. Зубаткина, Л.К. Добродеева, А.А. Попов [и др.] // Экология человека. – 2020. – № 8. – С. 20-25.
59. Иванова, Е.Г. Факторы риска развития кардиоваскулярной патологии при воздействии низких температур / Е.Г. Иванова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2010. – № 7 (145). – С. 1-10.
60. Игнатенко, Г.А. Факторы, индуцируемые гипоксией: детали создают «картину»: Часть II. NIF 2. / Г.А. Игнатенко, Н.Н. Бондаренко, А.В. Дубова [и др.] // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2023. – Т. 8, № 4. – С. 85-100.
61. Исаева, Е.Е. Особенности связей параметров гемоглобинового профиля и эритроцитов с их кислотной резистентностью у юношей-спортсменов / Е.Е. Исаева, С.Р. Усманова, А.З. Даутова, Г.С. Тупиневич, В.Г. Шамратова // Наука и спорт: современные тенденции. – 2024. – № 2(45). – С. 18-25.
62. Исаева, Е.Е. Оценка компонентов кислородтранспортной системы и вклада гормонального звена в обеспечение физической выносливости у спортсменов различных видов спорта / Е.Е. Исаева, Г.С. Тупиневич, А.З. Даутова, В.Г.

Шамратова // Наука и спорт: современные тенденции. – 2023. – Т. 11, № 3. – С. 22-29. DOI: 10.36028/2308-8826-2023-11-3-22-29

63. Исаева, Е.Е. Возрастные особенности параметров крови, физической выносливости и психоэмоционального состояния студентов в зависимости о уровня повседневной двигательной активности / Е.Е. Исаева, Л.Н. Шафиева, В.Г. Шамратова, А.Ф. Каюмова // Современные вопросы биомедицины. – 2023. – Т. 7, № 3(24).

64. Исаева Е.Е. Влияние физической активности, курения и наследственного фактора на газотранспортную систему крови юношей / Е.Е. Исаева, А.З. Даутова, И.З. Хабибуллина, В.Г. Шамратова // Человек. Спорт. Медицина. – 2022. – Т. 22, № 3. – С. 45-53.

65. Каббани, М.С. Клеточно-опосредованная цитотоксичность (фенотипы CD8 и CD16) в иммунном ответе (обзор) / М.С. Каббани, Т.Б. Сергеева, Л.С. Щёголева // Новые исследования. – 2021. – № 2(66). – С. 36-43.

66. Казначеев, В.П. Медико-биологические аспекты освоения Севера в кн.: К пользе и славе Отечества / В.П. Казначеев. – Архангельск, 2003. – С. 112-113.

67. Казначеев, В.П. Современные аспекты адаптации. – Новосибирск: Наука, 1980. – 192 с.

68. Карякина, О.Е. Взаимосвязь шеддинга рецепторов лимфоцитов с параметрами иммунологической реактивности у жителей Севера / О.Е. Карякина, Л.К. Добродеева // Экология человека. – 2016. – № 11. – С. 29-34.

69. Ким, Л.Б. Влияние полярного стажа на кислородтранспортную функцию крови у северян различного возраста / Л.Б. Ким // Арктика и Север. 2014. – № 17. – С. 150-162.

70. Ким, Л.Б. Транспорт кислорода при адаптации человека к условиям Арктики и кардиореспираторной патологии / Л.Б. Ким. – Новосибирск: Наука, 2015. – 215 с.

71. Колупаев, В.А. Флуктуации показателей состояния кровообращения и иммунитета у спортсменов в цикле года / В.А. Колупаев, С.Л. Сашенков, И.И. Долгушин // Здоровье и образование в XXI Веке. – 2012. – Т. 14, №8. – С. 173-174.

72. Королевская, Л.Б. Спекторотурбидиметрия в оценке размеров иммунных комплексов: адаптация к клинической практике / Л.Б. Королевская, К.В. Шмагель, Л.А. Смолина // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8, № 2-3 – С. 419-420.
73. Костина, Н.Е. Влияние аполипопротеина А-I и оболочечных белков ВИЧ-1 на продукцию иммуноглобулинов *in vitro* лимфоцитами периферической крови человека // Н.Е. Костина, Л.Е. Панин, Л.Л. Лазаренко // Бюллетень СО РАМН. – 2005. – № 2 (116). – С. 47-49.
74. Кривошеков, С.Г. Системные механизмы адаптации и компенсации / С.Г. Кривошеков, В.П. Леутин, В.Э. Диверт [и др.] // Бюллетень СО РАМН. – 2004. – № 2 (112). – С. 148-153.
75. Кругликова, Е.В. Анализ факторов, влияющих на завершение ростовых процессов в юношеском возрасте / Е.В. Кругликова, Е.А. Чанчаева, Р.И. Айзман // Сибирский научный медицинский журнал. – 2021. – Т. 41, № 2. – С. 1-11.
76. Круглов, С.Д. Влияние внутриклеточной регуляции метаболизма на популяционный состав лимфоцитов периферической крови / С.Д. Круглов, О.В. Зубаткина, А.В. Самодова // Журнал медико-биологических исследований – 2023. – Т. 11, № 3. – С. 292-301.
77. Куликов, В.А. Протеом липопротеинов высокой плотности / В.А. Куликов // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2011. – Т. 10, № 2. – С. 6-11.
78. Кылбанова, Е.С. Метаболические нарушения взрослого населения республики Саха (Якутия) / Е.С. Кылбанова, Е.П. Борисова, В.Н. Неустроева, У.С. Портнягина, П.Г. Петрова // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 6. – С. 132. DOI: 10.17513/spno.30301
79. Ларина, И.М. Посттрансляционные окислительные модификации белков плазмы космонавтов после продолжительного полета. часть II // И.М. Ларина, А.Г. Бржобовский, А.М. Носовский [и др.] // Физиология человека. – 2021. – Т. 47, № 4. – С. 91-102.
80. Ларина, И.М. Особенности протеомной регуляции энергетического обмена во время годичной зимовки на антарктической станции «Восток» / И.М. Ларина,

- А.Г. Гончарова, Л.Х. Пастушкова [и др.] // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2022. – Т. 25, № 1. – С. 5-11.
81. Ларина, И.М. Вклад протеомики и метаболомики в исследовании физиологических механизмов адаптации организма человека к условиям жизнедеятельности / И.М. Ларина, Л.Н. Пастушкова, Д.Н. Каширина [и др.] // Успехи физиологических наук – 2022. – Т. 53, № 3. – С. 75-104.
82. Ларина, О.Н. Ответ острой фазы в экспериментах с моделированием воздействия невесомости / О.Н. Ларина, А.М. Беккер, А.Ю. Тюрин-Кузьмин // Интегративная физиология. – 2023. – Т. 4, № 2. – С. 187-197.
83. Ленчер, О.С. Состояние гормональных и морфологических показателей активности надпочечников при холодовой адаптации / О.С. Ленчер // Научное обозрение. Биологические науки. – 2015. – № 5. – С. 5-11.
84. Леонов, В.В. Железо и микроорганизмы / В.В. Леонов, А.Ю. Миронов. – Ханты-Мансийск: ООО «Печатный мир», 2016. – 178 с.
85. Литовченко, О.Г. Особенности адаптации организма человека в климатогеографических условиях Севера России / О.Г. Литовченко // Северный регион: наука, образование, культура. – 2011. – № 2(24). – С. 7-15.
86. Литовченко, О.Г. Факторы северных регионов и их влияние на здоровье человека (обзор литературы) / О.Г. Литовченко, Н.С. Литвина, Л.Ю. Апокина // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. – 2022. – № 12. – С. 191-196.
87. Литовченко, О.Г. Адаптация кардиореспираторной системы человека в условиях северного региона к низкотемпературным факторам / О.Г. Литовченко, Н.С. Литвинова // Вестник СурГУ. Медицина. – 2024. – Т. 17, № 2. – С. 68-72.
88. Луговая, Е.А. Принципы и подходы к районированию северных территорий по медико-биологическим показателям. Аналитический подход. / Е.А. Луговая, И.В. Аверьянова, С.И. Вдовенко // Социальные аспекты здоровья населения. – 2023. – Т. 69, № 5. – 7 с.

89. Люtfалиева, Г.Т. Аутоантитела: физиологическое значение в регуляции гомеостаза // Г.Т. Люtfалиева, Л.К. Добродеева // Экология человека. – 2007. – № 8. – С. 38-42.
90. Люtfалиева, Г.Т. Роль аутоантител в регуляции функциональной активности липидтранспортной системы в поддержании метаболизма липидов у жителей Европейского Севера / Г.Т. Люtfалиева // Мир науки, культуры, образования. – 2011. – № 3 (28). – С. 327-329.
91. Люtfалиева, Г.Т. Содержание и физиологическая значимость аутоантител в регуляции гомеостаза у жителей Арктических регионов РФ / Г.Т. Люtfалиева // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2014. – № 2. – С. 140-142.
92. Марачев, А.Г. Морфологические изменения эритроцитов при воздействии на организм холода / А. Г. Марачев // Архив патологии. – 1983. – № 45(9). – С. 11-18.
93. Мартынов, В.Л. Границы Арктики и границы в Арктике / В.Л. Мартынов, В.Ю. Кузин // Арктика XXI век. Гуманитарные науки. – 2018. – № 2(16). – С. 5-17.
94. Медведев, Б.И. Состояние красной крови и обмена железа у беременных с гестозом и анемией / Б.И. Медведев, Е.Г. Сюндюкова, С.Л. Сашенков [и др.] // Человек. Спорт. Медицина. – 2008. – № 4. – С. 88.
95. Мешков, А.Н. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования ЕССЕ-РФ за 2012-2014 гг / А.Н. Мешков, А.И. Ершова, А.Д. Деев [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – № 16(4). – С. 62-67.
96. Микушева, Т.Ю. Различия северных регионов России по потреблению основных продуктов питания / Т.Ю. Микушева // Регион: экономика и социология. – 2018. – № 3 (99). – С. 77-96.
97. Нагибович, О.А. Механизмы гипоксии в Арктической зоне / О. А. Нагибович, Д. М. Уховский, А. Н. Жекалов [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2016. – № 2(54). – С. 202-205.

98. Нагорнев, С.Н. Влияние климатогеографических факторов Арктики на здоровье человека: метаболические и патофизиологические аспекты / С.Н. Нагорняев, И.П. Бобровницкий, С.М. Юдин [и др.] // Российский журнал восстановительной медицины. – 2019. – № 2. – С. 4-29.
99. Нарыжный, С.Н. Гаптоглобин как биомаркер / С.Н. Нарыжный, О.К. Легина // Биомедицинская химия. – 2021. – Т. 67, № 2. – С. 105-118.
100. Новиков, В.В. Растворимые формы мембранных антигенов клеток иммунной системы / В.В. Новиков, Ф.Ю. Барышников, А.В. Караулов // Иммунология. – 2007. – № 4. – С. 249-254.
101. Новиков, В.В. Растворимые дифференцировочные молекулы при воспалительных процессах (Вторая жизнь белков) / В.В. Новиков. – Нижний Новгород: Гладкова О. В. «Издательский салон», 2022. – 212 с
102. Новиков, В.Д. Иммунофенотипирование лимфоцитов при помощи антителонесущих частиц и эффект многоточечного взаимодействия поверхностей / В.Д. Новиков // Медицинская иммунология. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 156-157.
103. Новиков, В.Е. Фармакология и биохимия гипоксии / В.Е. Новиков, Н.П. Катунина // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2002. – Т. 1, № 2. – С. 73-87.
104. Овчинникова, О.А. Реологические свойства крови в условиях модификации энергетического баланса эритроцитов / О.А. Овчинникова, А.И. Тихомирова // Ярославский педагогический вестник. – 2012. – Т. 3, № 3. – С. 134-139.
105. Олесова, Л.Д. Состояние биохимических и иммунологических показателей у населения Саха (Якутия) / Л.Д. Олесова, З.Н. Кривошапкина, А.С. Гольдерова [и др.]. – Якутск, 2019. – 240 с.
106. Орлов, Ю.П. Анемия воспаления: особенности, необходимость и возможность коррекции. Обзор литературы / Ю.П. Орлов, Н.В. Говорова, Ю.А. Ночная [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2019. – № 1. – С. 20-35.

107. Орлов, Ю.П. Внутрисосудистый гемолиз эритроцитов в развитии органических дисфункций при критических состояниях / Ю.П. Орлов // Общая реаниматология. – 2008. – Т. IV, № 2. – С. 88-93.
108. Панин, Л.Е. Гомеостаз и проблемы приполярной медицины (методологические аспекты адаптации) / Л.Е. Панин // Бюллетень СО РАМН. – 2010. – Т. 30, № 3. – С. 6-11.
109. Панин, Л.Е. Особенности взаимодействия аполипопротеина А-I и его комплексов с тетрагидрокортизолом с прокариотической ДНК / Л.Е. Панин, Г.А. Коваленко, Л.М. Поляков [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2012. – Т. 32, № 1. – С. 38-42.
110. Панкова, Н.Б. Информативность различных функциональных проб состояния кардиореспираторной системы человека в норме и при патологии / Н.Б. Панкова, С.А. Надоров, О.А. Ежова [и др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2008. – № 1(23). – С. 67-71.
111. Пастушкова, Л.Х. Связь ряда достоверно изменяющихся белков крови с антиогенезом после 21-суточной сухой иммерсии / Л.Х. Пастушкова, И.Н. Гончаров, Д. Н. Каширина [и др.] // Технологии живых систем. – 2021. – Т. 18, № 1. – С. 51-57.
112. Патракеева, В.П. Цитокиновая регуляция пролиферативной активности клеток периферической крови / В.П. Патракеева // Экология человека. – 2015. – № 12. – С. 28-33.
113. Патракеева, В.П. Взаимосвязь изменения гематологических и биохимических показателей периферической крови в зависимости от концентрации трансферрина и уровня лимфоцитов CD71+ / В.П. Патракеева, Л.К. Добродеева, Н.П. Гешавец // Siberian Journal of Life Science and Agriculture. – 2022. – Т. 14, № 1. – С. 419-434.
114. Пашинская, К.О. Взаимосвязь содержания трансферрина, эритроцитов с функциональной активностью лейкоцитов периферической венозной крови у жителей Европейского Севера РФ / К.О. Пашинская, А.В. Самодова, Л.К. Добродеева // Якутский медицинский журнал. – 2021. – № 2. – С. 20-23.

115. Пашинская, К.О. Взаимосвязь содержания транспортных белков сыворотки крови иммуноглобулинов класса М, G, А и Е с уровнем иммунной реакции у жителей Арктической зоны РФ / К.О. Пашинская, А.В. Самодова, Л.К. Добродеева // Якутский медицинский журнал. – 2022. – № 3 (79). – С. 69-73.
116. Пашинская, К.О. Взаимосвязь содержания транспортных белков крови с состоянием иммунной системы у практически здоровых жителей архипелага Шпицберген в период полярного дня / К.О. Пашинская, А.В. Самодова, Л.К. Добродеева // Якутский медицинский журнал. – 2023. – № 4. – С. 105-109.
117. Пашинская, К.О. Роль транспортных белков крови в реакциях адаптации к дискомфортным, экстремально-дискомфортным условиям Севера и Арктики / К.О. Пашинская, А.В. Самодова // Якутский медицинский журнал. – 2024. – № 2(86). – С. 75-80.
118. Пашинская, К.О. Состояние транспортных систем крови и иммунной системы у практически здоровых жителей Европейского Севера (на примере Архангельской области) / К.О. Пашинская // Журнал медико-биологических исследований. – 2024. – Т. 12, № 3. – С. 347-357.
119. 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.
120. Петрова, П.Г. Эколого-физиологические аспекты адаптации человека к условиям Севера / П.Г. Петрова // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. – 2019. – 2(15). – С. 29-38. DOI: 10.25587/SVFU.2019.2(15).31309
121. Попова, Т.В. Фазный характер адаптационных процессов / Т.В. Попова // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: образование, здравоохранение, физическая культура. – 2010. – № 37(213) – С. 26-31.
122. Потуткин, Д.С. Содержание половых гормонов и дофамина у разных групп женщин Арктики в зависимости от фазы менструального цикла / Д.С. Потуткин,

Е.В. Типисова, А.Э. Елфимова // Экология человека. – 2022. – Т. 29, № 1. – С. 27-35.

123. Савченко, А.А. Основы клинической иммунометабономики / А.А. Савченко, А.Г. Борисов. – Новосибирск: Наука, 2012 – 263 с.

124. Сазонова, Г.Н. Протеомные технологии в диагностике акушерстко-гинекологических заболеваний / Г.Н. Сазонова // Химическая наука и образование Красноярья. – 2019. – С. 44-50.

125. Саидова, Р.А. Возможность проведения гормональной терапии в репродуктивном периоде / Р.А. Саидова // Российский медицинский журнал. – 2003. – № 28. – С. 1591-1594.

126. Самодова, А.В. Содержание внеклеточного пула рецепторов у жителей Ненецкого автономного округа / А.В. Самодова, О.А. Ставинская // Вестник Уральской медицинской академической науки – 2014. – № 2(48). – С.152-155.

127. Самодова, А.В. Соотношение внеклеточного пула рецепторов и уровня иммунных реакций у людей, проживающих в условиях Заполярья / А.В. Самодова, О.Б. Цыпышева // Экология человека. – 2015. – № 12. – С. 21-27.

128. Самодова, А.В. Влияние реакций мозгового натрийуретического пептида, ирисина, эндотелина-1 на состояние иммунной системы у лиц, работающих на архипелаге Шпицберген, в зависимости от срока проживания / А.В. Самодова, Л.К. Добродеева, В.А. Штаборов [и др.] // Вестник Кольского научного центра РАН. – 2018. – Т. 18, № 3. – С. 87-92.

129. Самодова, А.В. Соотношение содержания пула свободных рецепторов молекул адгезии и уровня активности иммунной системы у жителей Мурманской области / А.В. Самодова, Л.К. Добродеева // Физиология человека. – 2019. – Т. 45, № 1. – С. 104-112.

130. Сашенков, С.Л. Сравнительная характеристика показателей периферического отдела эритронов у спортсменов различных специализаций / С.Л. Сашенков, О.В. Журило, А.В. Зурочка [и др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2014 – № 4 (37). – С. 94-96.

131. Севастьянова, Е.В. Особенности липидного и углеводного метаболизма человека на Севере (литературный обзор) / Е.В. Севастьянова // Бюллетень сибирской медицины. – 2013. – Том 12, № 1. – С. 91-100.
132. Седых, С.Е. Полиреактивность природных антител. Обмен HL-фрагментами / С.Е. Седых, В.Н. Бунева, Г.А. Невинский // Биохимия. – 2013. – Т. 78, № 12. – С. 1651-1669.
133. Селин, В.С. Российская Арктика: география, экономика, районирование / В.С. Селин, В.В. Васильев, Л.Н. Широкова. – Апатиты: Кольский науч. центр им. С. М. Кирова, 2011. – 203 с.
134. Селятицкая, В.Г. Глюкокортикоидные гормоны: от процессов адаптации к экологическим факторам Севера до метаболических нарушений при диабете / В.Г. Селятицкая // Бюллетень СО РАМН. – 2012. – Т. 32, № 1. – С. 13-20.
135. Сергеева, Е.В. Состояние иммунитета у лиц, родившихся и проживающих на Севере / Е.В. Сергеева, Л.В. Сенькова // Экология человека. – 2010. – № 10. – С. 47-52.
136. Серебрякова, В.Н. Нарушения липидного и углеводного обмена в организованной популяции женщин, занятых умственным трудом / В.Н. Серебрякова, И.А. Трубачова, В.С. Кавешников [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – Т. 29, № 2. – С. 79-84.
137. Смирнова, Л.А. Дефицит железа: биология, критерии диагноза и эффективности терапии / Л.А. Смирнова // Медицинские новости. – 2013. – № 5. – С. 16-20.
138. Смирнова, О.Е. Особенности иммунологического статуса жителей Северных территорий / О.Е. Смирнова, В.М. Кирилина, В.В. Алисова // Тенденции развития науки и образования. – 2018. – № 11. – С. 85-87.
139. Соколова, И.А. Агрегация эритроцитов / И.А. Соколова // Региональное кровообращение и микроциркуляция. – 2010. – Т. 9, № 4(36). – С. 4-26.
140. Соловьев, В.С. Опыт комплексных исследований в изучении адаптации на Севере / В.С. Соловьев, О.Г. Литовченко, С.В. Соловьева [и др.] // Вестник Сургутского государственного университета. – 2016. – № 3(13). – С. 54-56.

141. Соловьева, В.А. Физиологические аспекты липидного обмена в условиях Арктической зоны Российской Федерации (обзор) / В.А. Соловьева, У.Г. Гусейнова, Н.В. Соловьева [и др.] // Журнал медико-биологических исследования. – 2024. – Т 12, № 4. – С. 548-558.
142. Соловьева, Ю.А. Генетические полиморфизмы системы гемостаза / Ю.А. Соловьева, Н.В. Борисова, С.С. Слепцова, Х.А. Куртанов, Н.И. Павлова, Н.А. Соловьева // Якутский медицинский журнал. – 2019. – № 1(65). – С. 82-88.
143. Солонин, Ю.Г. Медико-физиологические проблемы в Арктике / Е.Г. Солонин, Е.Р. Бойко // Известия Коми научного центра УрО РАН. – 2017. – № 4(32). – С. 33-40.
144. Старцева, О.Н. Особенности некоторых показателей липидного и белкового обмена у пришлого населения регионов Крайнего Севера / О.Н. Старцева, В.В. Белоусов, О.В. Фролова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2007. – № 8. – С. 22-24.
145. Степанова, Г.К. Взаимосвязь адаптационных возможностей с морфофункциональными показателями организма у коренных жителей Крайнего Севера / Г.К. Степанова, М.В. Устинова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2003. – № 4. – С. 13-16.
146. Сюрин, С.А. Условия труда и профессиональная патология женщин, работающих на предприятиях в Арктике / С.А. Сюрин // Здоровье - основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2019. – С. 172.
147. Тарасова, Е.Н. Феррокинетика и механизмы ее регуляции / Е.Н. Тарасова, Е.Д. Теплякова // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2012. – № 1. – С. 10-16.
148. Титов, В. Н. Диагностическое значение содержания различных аполипопротеинов при гипертриглицеридемии / В.Н. Титов, Т.А. Рожкова, С.Ж. Уразалина [и др.] // Клиническая медицина. – 2012. – № 8. – С. 44-50.
149. Титов, В.Н. Липопротеины низкой и очень низкой плотности: патогенетическое и клиническое значение / В.Н. Титов, И.А. Востров, С.И. Каба [и др.] // Клиническая медицина. – 2013. – № 1. – С. 20-27.

150. Титова, О.В. Роль гипоксического сигнального пути в адаптации клеток к гипоксии / О.В. Титова, Н.А. Кузубова, Е.С. Лебедева // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2020. – № 4. – С. 207-213.
151. Тоскунина, В.Э. Женская занятость в регионах Севера России: проблемы и пути их решения / В.Э. Тоскунина, А.В. Кармакулова // Экономика региона. – 2013. – № 4. – С. 27-35.
152. Тотолян, А.А. Стандартизация методов иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга человека / А.А. Тотолян, И.А. Балдуева, Л.Н. Бубнова [и др.] // Медицинская иммунология. – 1999. – Т. 1, № 5. – С. 21-43.
153. Фрейдлин, И.С. Иммунные комплексы и цитокины / И.С. Фрейдлин, С.А. Кузнецова // Медицинская иммунология. – 1999. – Т. 1, № 1-2. – С. 27-36.
154. Фролова, О.В. Влияние продолжительности проживания в условиях Крайнего севера на состояние гематологических параметров у мужчин и женщин разных возрастов / О.В. Фролова, О.Н. Лепунова, О.С. Кормина, О.С. Чекунова // Успехи современного естествознания. – 2004. – № 3. – С. 40-41.
155. Хайдуков, С.В. Основные и малые популяции периферической крови человека и их нормативные значения (методом многоцветного цитометрического анализа) / С.В. Хайдуков, А.В. Зурочка, А.А. Тотолян [и др.] // Медицинская иммунология. – 2009. – Т. 11, № 2-3. – С. 227-238.
156. Хаснулин, В.И. Здоровье, северный тип метаболизма и потребность рыбы в рационах питания на Севере / В.И. Хаснулин // Проблемы сохранения здоровья в условиях Севера и Сибири. – М.: ОАО "Новости", 2009. – 511 с.
157. Хаснулин, В.И. Современные представления о механизмах формирования северного стресса у человека в высоких широтах / В.И. Хаснулин, П.В. Хаснулин // Экология человека. – 2012. – № 1. – С. 3-11.
158. Цветаева, Н.В. Основы регуляции обмена железа / Н.В. Цветаева, А.А. Левина, Ю.И. Мамукова // Клиническая онкогематология. – 2010. – Т. 3, № 3. – С. 278-283.
159. Чашин, В.П. Характеристика основных факторов нарушений состояния здоровья населения, проживающего на территориях активного

- природопользования в Арктике / В.П. Чашин, А.Б. Гудков, О.Н. Гудкова [и др.] // Экология человека. – 2014. – Т. 21, № 1. – С. 3-12.
160. Черешнев В.А. Иммунная система и кроветворение / В.А. Черешнев, Б.Г. Юшков // Наука в России. – 2005. – № 1. – С. 20-26.
161. 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. – 2017. – С. 2169-2170.
162. Черешнев, В.А. Система крови и адаптация организма к экстремальным факторам / В.А. Черешнев, Б.Г. Юшков, М.Н. Сумин [и др.] // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2004. – Т. 90, № 10. – С. 1193-1202.
163. Черешнев, В.А. Экология, иммунитет, здоровье / В.А. Черешнев // Известия Уральского государственного университета. Серия 2. Гуманитарные науки. – 2000. – № 16. – С. 79.
164. Шамратова, А.Р. Возможности гематологических анализаторов в оценке физиологических и патологических состояний организма (обзор) / А.Р. Шамратова, В.Г. Шамратова, А.Ф. Каюмова, К.Р. Зиякаева // Журнал медико-биологических исследований. – 2021. – Т. 9, № 1. – С. 89-101.
165. Шейбак, В.М. Биохимическая гетерогенность Т-лимфоцитов / В.М. Шейбак, А.Ю. Павлюковец // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2018. – Т. 17, № 6. – С. 7-17.
166. Шишкин, Г.С. Дыхание в условиях низких температур / Г.С. Шишкин, Н.В. Устюжанова // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2013. – № 50. – С. 9-15.
167. Шубик, В.М. Проблемы экологической иммунологии на Крайнем Севере / В.М. Шубик // Междисциплинарный научный и прикладной журнал «Биосфера». – 2011. – Т. 3, № 3. – С. 391-408.
168. Щёголева, Л.С. Особенность иммунологической активности периферической крови у лиц разных возрастных групп приполярного региона // Л.С. Щёголева, Т.Б. Сергеева, Е.Ю. Шашкова [и др.] // Экология человека. – 2016. – № 8. – С. 15-21.

169. Щёголева, Л.С. Резервные возможности иммунного гомеостаза у человека на Севере / Л.С. Щёголева // Экология человека. – 2010. – № 10. – С.12-21.
170. Щёголева, Л.С. Содержание клеток CD8⁺ и CD16⁺ у жителей разных возрастных групп, проживающих в Арктической зоне / Л.С. Щёголева, Т.Б. Сергеева // Вестник Северного (Арктического) Федерального университета. Серия: Медико-биологические науки. – 2015. – № 1. – С. 76-83.
171. Юшков, Б.Г. Система крови и адаптация организма к экстремальным воздействиям / Б.Г. Юшков // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2006. – № 3. – С. 3-5.
172. Юшков, Б.Г. Актуальные вопросы и перспективы развития иммунопатофизиологии / Б.Г. Юшков, В.Г. Климин // Сибирское медицинское обозрение. – 2007. – № 3(44). – С. 3-7.
173. Юшков, Б.Г. Клетки иммунной системы и регуляция регенерации / Б.Г. Юшков // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – № 16(4). – С. 94-105.
174. Юшков, Б.Г. Изоморфы гемоглобина и гетерогенность эритроцитов / Б.Г. Юшков, С.А. Бриллиант // Новые технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии. – 2021. – С. 266-269.
175. Ярилин, А.А. Иммунология. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2010. – 749 с.
176. Aba, U. A novel homozygous germline mutation in transferrin receptor 1 (TfR1) leads to combined immunodeficiency and provides new insights into Iron-Immunity axis / U. Aba, İ. C. Maslak, C. İpşir et al. // Journal of Clinical Immunology. – 2024. – Vol. 44, N. 2. – P. 55.
177. Alekseeva, V.A. Somatotypological characteristic of adult women with type 2 diabetes in Yakutia / V.A. Alekseeva, A.B. Guryeva, N.V. Borisova, L.A. Sydykova, P.G. Petrova, A.A. Osinskaya // International Journal of Biomedicine. – 2019. – Vol. 9. – N. 4. – P. 320-323.
178. Alvin, H. S. Transferrin: a blood clotting modifier / S. H. Alvin // Cell Research. – 2020. – Vol. 30, N. 2. – P. 101-102.
179. Andrews, L. P. LAG3 (CD223) as a cancer immunotherapy target / L. P. Andrews, A. E. Marciscano, C. G. Drake et al. // Immunol Rev. – 2017. – Vol. 276. – P. 80-96.

180. Anji, L. Transferrin insufficiency and iron overload in follicular fluid contribute to oocyte dysmaturity in infertile women with advanced endometriosis / L. Anji, N. Zhexin, Z. Jie et al. // *Frontiers in Endocrinology*. – 2020. – Vol. 11. – 7 p.
181. Arredouani, M. Haptoglobin directly affects T cells and suppresses T helper cell type 2 cytokine release / M. Arredouani, P. Matthijs, E. V. Hoeyveld [et al.] // *Immunology*. – 2003. – Vol. 108, N. 2. – P. 144-151.
182. Balashova, S.N. Hematological reactions in the inhabitants of the Arctic on a polar night and a polar day / S.N. Balashova, A.V. Samodova, L.K. Dobrodeeva [et al.] // *Immunity, Inflammation and Disease*. – 2020. – Vol. 8, N. 3. – P. 415-422.
183. Berkova, N. Haptoglobin is present in human endometrium and shows elevated levels in the decidua during pregnancy / N. Berkova, A. Lemay, D.W. Dresser et al. // *Molecular Human Reproduction*. – 2001. – Vol. 7. – P. 747-754.
184. Boyum, A. Separation of blood leucocytes, granulocytes and lymphocytes / A. Boyum // *Tissue Antigens*. – 1974. – Vol. 4, N. 4. – P. 269-274.
185. Brandtzaeg, P. Secretory IgA: designed for antimicrobial defense / P. Brandtzaeg // *Frontiers in Immunology*. – 2013. – Vol. 4. – P. 222-239.
186. Buchwald, H. Effect of plasma cholesterol on red blood cell oxygen transport / H. Buchwald, T.J. O'Dea, H.J. Menchaca [et al.] // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. – 2000. – Vol. 27, N. 12. – P. 951-955.
187. Buechler, C. Regulation of scavenger receptor CD163 expression in human monocytes and macrophages by pro- and antiinflammatory stimuli / C. Buechler, M. Ritter, E. Orso [et al.] // *Journal of Leukocyte Biology*. – 2000. – Vol. 67, N. 1. – P. 97-103.
188. Burilo, E. The application of proteomic techniques in the study of HDL particle characterization and biomarker discovery / E. Burillo, Jorge I., D. Martinez-Lopez [et al.] // *The HDL Handbook (Third Edition)*. – 2017. – P. 231-255.
189. Cao, Y. Metabolic reprogramming towards aerobic glycolysis correlates with greater proliferative ability and resistance to metabolic inhibition in CD8 versus CD4 T-cells / Y. Cao, J.C. Rathmell, A.N. Macintyre // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, N. 8. – P. e104104.

190. Castellani, J.W. Cold exposure: human immune responses and intracellular cytokine expression / J.W. Castellani, I.M. Brenner, S.G. Rhind // *Medicine & Science in Sports & Exercise*. – 2002. – Vol. 34, N. 12. – P. 2013-2020.
191. Claise, C. Low transferrin levels predict heightened inflammation in patients with COVID-19: New insights / C. Claise, J. Saleh, M. Rezek [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2022. – Vol. 16. – P. 74-79.
192. Covarrubias, R. Specific deletion of LDL receptor-related protein on macrophages has skewed in vivo effects on cytokine production by invariant natural killer T-cells / R. Covarrubias, A.J. Wilhelm, A.S. Major // *PLOS One*. – 2014. – Vol. 9(7). – P. e102236.
193. Cronin, J.F. The Role of iron regulation in immunometabolism and immune-related disease / J.F. Cronin, C.J. Woolf, G. Weiss, J.M. Penninger // *Frontiers in Molecular Biosciences*. – 2019. – Vol. 6. – P. 116.
194. Dobrodeeva, L.K. Intercellular interactions in peripheral venous blood in practically healthy residents of High latitudes / L.K. Dobrodeeva, A.V. Samodova, S.N. Balashova [et al.] // *BioMed Research International*. – 2021. – Vol. 2021. – 11p.
195. El-Ghmati, S. M. Haptoglobin interacts with the human mast cell line HMC-1 and inhibits its spontaneous proliferation / S. M. El-Ghmati, M. Arredouani, E. M. Hoeyveld [et al.] // *Scandinavian Journal of Immunology*. – 2002. – Vol. 55, N. 4. – P. 352-358.
196. Grzywa, T.M. Potent but transient immunosuppression of T-cells is a general feature of CD71 + erythroid cells / T.M. Grzywa, A. Sosnowska, Z. Rydzynska [et al.] // *Communications Biological*. – 2021. – Vol., N. 1. – P. 1384.
197. Guetta, J. Haptoglobin genotype modulates the balance of Th1/Th2 cytokines produced by macrophages exposed to free hemoglobin / J. Guetta, M. Strauss, N.S. Levy [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2007. – V. 191. – P. 48-53.
198. Güleç, G.U. Acute phase proteins / G.U. Güleç, Y.B. Turgut, M. Turgut // *Encyclopedia of Infection and Immunity*. – 2022. – Vol. 4. - P. 206-214.
199. Haase, V.H. Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors / V.H. Haase // *Blood Reviews*. – 2013. – Vol. 27, N 1. – P. 41-53.

200. Haddad, J.J. Cytokines and the regulation of hypoxia inducible factor (HIF)-1 α / J.J. Haddad, H.L. Harb // *International Immunopharmacology*. – 2005. – Vol. 5, N. 3. – P. 461-483.
201. Huntoon, K.M. A unique form of haptoglobin produced by murine hematopoietic cells supports B-cell survival, differentiation and immune response / K.M. Huntoon, L. Russell, E. Tracy [et al.] // *Molecular Immunology*. – 2013. – Vol. 55, N. 3-4. – P. 345-354.
202. Hyka, N. Apolipoprotein A-I inhibits the production of interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α by blocking contact-mediated activation of monocytes by T-lymphocytes / N. Hyka, J. Dayer, C. Modoux [et al.] // *Blood*. – 2001. – Vol. 97, N. 8. – P. 2381-2389.
203. Ivetic, A. A head-to-tail view of L-selectin and its impact on neutrophil behavior / A. Ivetic // *Cell and Tissue Research*. – 2018. – N. 371. – P. 437-453.
204. Krzywinska, E. Hypoxia, metabolism and immune cell function / E. Krzywinska, C. Stockman // *Biomedicines*. – 2018. – Vol. 6, N. 2. – P. 56-76.
205. Kubagawa, H. Functional Roles of the IgM Fc Receptor in the Immune System / H. Kubagawa, K. Honjo, N. Ohkura et al. // *Frontiers in Immunology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 1-15.
206. Larbi, A. Immunomodulatory role of high-density lipoproteins: impact on immunosenescence / A. Larbi, C. Fortin, G. Dupuis [et al.] // *Age*. – 2014. – Vol. 36, N. 5. – P. 9712.
207. Lobo, P.I. Role of natural autoantibodies and natural IgM anti-leucocyte autoantibodies in health and disease / P.I. Lobo // *Frontiers in Immunology*. – 2016. – Vol. 7. – P. 1-24.
208. Macon-Lemaitre, L. The negative regulatory function of the lymphocyte-activation gene-3 co-receptor (CD223) on human T cells / L. Macon-Lemaitre, F. Triebel // *Immunology*. – 2005. Vol. 115, N. 2. – P. 170-178.
209. Mathias, A. N-Glycan on secretory component: mediators of the interaction between secretory IgA and gram-positive commensals sustaining intestinal homeostasis / A. Mathias, B. Corthesy // *Gut.Microbes*. – 2011. – Vol. 2, N. 5. – P. 287-293.

210. Michels, C. Physiological and pathological responses to hypoxia / C. Michels // *American Journal of Pathology*. – 2004. – Vol. 164, N 6. – P. 1875-1882.
211. Munoz, M. An update on iron physiology / M. Munoz, I. Villar, A. García-Erce // *World Journal of Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 15, N. 37. – P. 4617-4626.
212. Nenasheva, A.V. Correction of psychophysiological status and professional burnout among female teachers through fitness / A.V. Nenasheva, A.A. Semchenko, A.V. Shevtsov [et al.] // *Human. Sport. Medicine*. – 2024. – Vol. 24, N. S1. – 158-157.
213. Pabst, O. New concepts in the generation and function of IgA / O. Pabst // *Nature Reviews Immunology*. – 2012. – Vol. 12, N. 12. – P. 821-832.
214. Pashinskaya, K.O. Features of the immune system and levels of blood transport components in residents of the arctic of the Russian Federation / K.O. Pashinskaya, A.V. Samodova, L.K. Dobrodeeva // *American Journal of Human Biology*. – 2024. – P. e24136.
215. Poe, J.C. CD19, CD21 and CD22: multifaceted response regulators of B lymphocyte signal transduction / J.C. Poe, M. Hasegawa, T.F. Tedder // *International Reviews of Immunology*. – 2001. – Vol. 20, N. 6. – P. 739-762.
216. Rosenson, R.S. Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease / R.S. Rosenson, B. Bryan, J.A. Benjamin [et al.] // *Nature Reviews Cardiology*. – 2016. – Vol. 13, N. 1. – P. 48-60.
217. Saito, Y. Gransim B as a novel factor involved in cardiovascular disease / Y. Saito, H. Kondo, Y. Hojo // *J. Cardiol*. – 2011. – Vol. 57, N. 2. – P. 141-147.
218. Saltykova, M.M. Basic physiological mechanism of human adaptation to cold / M.M. Saltykova // *Russian Journal of Physiology*. – 2017. – Vol. 103, N. 2. – P. 138-151.
219. Schaar, D.G. miR-320 targets transferrin receptor 1 (CD71) and inhibits cell proliferation / D.G. Schaar, D.J. Medina, D.F. Moore [et al.] // *Exp. Hematol*. – 2009. – Vol. 37, N 2. – P. 245-255.
220. Schaer, C.A. CD163-expressing monocytes constitute an endotoxin-sensitive Hb clearance compartment within the vascular system / C.A. Schaer, F. Vallelia, A. Imhof [et al.] // *Journal of Leukocyte Biology*. – 2007. – Vol. 82, N. 1. – P. 106-110.

221. Servettaz, A. Natural anti-endothelial cell antibodies / A. Servettaz, P. Guilpain, N. Tamas [et al.] // *Autoimmunity Reviews*. – 2008. Vol. 7, N. 6. – P. 426-430.
222. Stoffel, N.U. Effects of iron status on adaptive immunity and vaccine Efficacy: a Review / N.U. Stoffel, H. Drakesmith // *Advances in Nutrition*. – 2024. – Vol. 15, N. 6. – P. 100238.
223. Tang, X. Transferrin plays a central role in coagulation balance by interacting with clotting factors / X. Tang, Z. Zhang, M. Fang [et al.] // *Cell Research*. – 2020. – Vol. 30. – P. 119-132.
224. Tao, J.H. Hypoxia-inducible factors in T lymphocyte differentiation and function / J.H. Tao, J. Barbi, F. Pan // *The American Journal of Physiology: Cell Physiology*. – 2015. – Vol. 309, N.9. – P. 580-589.
225. Tsibulnikov, S. Thyroid hormones and the mechanisms of adaptation to cold / S. Tsibulnikov, L. Maslov, N. Voronkov [et al.] // *Hormones (Athens)*. – 2020. – Vol. 19, N. 3. – P. 329-339.
226. Vasek, D. Immune response to cold exposure: Role of $\gamma\delta$ T cells and TLR2-mediated inflammation / D. Vasek, P. Holicek, F. Galatik [et al.] // *European Journal of Immunology*. – 2024. – Vol. 54, N. 10. – P. e2350897.
227. Verges, S. Effect of acute hypoxia on respiratory muscle fatigue in healthy humans / S. Verges, D. Bachasson, B. Wuyam // *Respiratory Research*. – 2010. – Vol. 11, N. 1. – P. 109.
228. Wu, Alan H.B. Tietz clinical guide to laboratory tests / Alan H.B. Wu. – Philadelphia: Saunders Elsevier, 2006. – 1857 p.
229. Wulff, S. Cytokine release of human of human NK cells solar triggered with poly I:C / S. Wulff, R. Pries, B. Wollenberg // *Cell Immunology*. – 2010. – Vol. 263. – P. 135-137.
230. Yang, S. The shedding of CD62L (L-Selectin) regulates the acquisition of lytic activity in human tumor reactive T-lymphocytes / S. Yang, F. Liu, Q. J. Wang [et al.] // *Plos One*. – 2011. – Vol. 6, N. 7. – P. e22560.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 53. Среднее значение параметров крови у женщин, проживающих на северных и арктических территориях

Показатель, ед. изм.	Референсный предел	Европейский Север	Арктика	арх. Шпицберген
		Архангельская обл. п=372 чел. возраст: 35,97±0,47 лет	Мурманская обл. п=140 чел. возраст: 37,42±0,49 лет	пос. Баренцбург п=45 чел. возраст: 37,27±0,67 лет
Соотношение клеток крови и постклеточных структур:				
Эритроциты, ×10 ¹² кл/л	3,7–4,7	4,35±0,02	4,67±0,05	4,44±0,25
Гемоглобин, г/л	120–140	122,92±0,73	141,48±1,25**	138,30±2,16•
Тромбоциты, ×10 ⁹ кл/л	180–320	224,39±2,44	279,69±7,45**	271,50±13,55••
Лейкоциты, ×10 ⁹ кл/л	4,0–8,0	6,11±0,06	7,44±0,28***	4,88±0,21•
Лимфоциты, ×10 ⁹ кл/л	1,5–4,0	1,96±0,03	2,69±0,09***	2,14±0,11
Моноциты, ×10 ⁹ кл/л	0,09–0,6	0,45±0,01	0,69±0,04***	0,22±0,02•••
Нейтрофилы, ×10 ⁹ кл/л	2,0–6,0	3,52±0,06	3,87±0,19	2,37±0,14•••
Эозинофилы, ×10 ⁹ кл/л	0,02–0,3	0,17±0,01	0,23±0,02***	0,14±0,01
Соотношение субпопуляций лимфоцитов:				
CD3 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	1,0–2,0	0,99±0,01	0,59±0,04***	0,61±0,05•••
CD4 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,4–0,8	0,51±0,01	0,62±0,06***	0,48±0,04
CD8 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,2–0,6	0,42±0,01	0,62±0,06**	0,37±0,03
CD10 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,05–0,6	0,36±0,01	0,50±0,05*	0,43±0,03
CD19 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,1–0,7	0,43±0,02	0,57±0,04*	0,42±0,04
CD16 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,03–0,5	0,30±0,01	0,66±0,06**	0,47±0,05•
CD71 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,5–1,0	0,49±0,01	0,58±0,05***	0,33±0,03•••
CD95 ⁺ , ×10 ⁹ кл/л	0,5–1,12	0,44±0,01	0,62±0,05**	0,32±0,03•••
Содержание цитокинов:				
TNF-α, пг/мл	1,0-20,0	12,26±0,39	18,80±0,47	7,18±0,82••
IL-6, пг/мл	1,0–20,0	11,17±0,44	13,20±0,98	5,82±0,43••
IFN-γ, пг/мл	1,5–25,0	11,65±0,27	47,11±5,71***	6,86±0,39••
IL-10, пг/мл	до 50	6,96±0,19	25,04±8,84***	10,79±1,66

Продолжение таблицы 53

Показатель, ед. изм.	Референсный предел	Европейский Север	Арктика	арх. Шпицберген
		Архангельская обл. n=372 чел. возраст: 35,97±0,47 лет	Мурманская обл. n=140 чел. возраст: 37,42±0,49 лет	пос. Баренцбург n=45 чел. возраст: 37,27±0,67 лет
Содержание компонентов внеклеточного пула рецепторов:				
sCD71, мкг/мл	1,0–2,9	1,34±0,05	1,78±0,08*	2,29±1,28••
sCD62L, нг/мл	0,4–25	5,76±0,32	8,56±0,40*	14,21±0,44••
sApo-1/Fas, пг/мл	16–100	37,56±0,96	58,72±1,66*	74,66±3,26••
sFasL, нг/мл	до 1,0	0,11±0,01	0,14±0,02*	0,19±0,02•
Содержание белков крови, осуществляющих транспорт гем-связанного и свободного железа:				
Гаптоглобин, мг/л	320–2050	1194,86±32,25	2626,35±67,72***	1865,12±22,18••
Трансферрин, мг/дл	170–340	295,28±5,51	285,59±2,60	496,05±57,02•••
Содержание иммуноглобулинов и иммунных комплексов:				
IgA, г/л	1,2–5,4	1,56±0,09	4,56±0,27***	1,83±0,14
IgM, г/л	0,9–2,2	1,78±0,04	2,61±0,08***	1,61±0,12
IgG, г/л	7,0–24,0	17,63±0,12	3,77±0,24***	7,18±0,36•••
IgE, МЕ/мл	1–100	41,84±2,18	85,77±8,33***	51,02±6,09•
ЦИК, г/л	0,6–3,6	3,25±0,05	4,09±0,41**	6,89±0,41•••
Фагоцитарная активность нейтрофилов:				
Процент активных фагоцитов, %	40–80	47,70±0,29	54,06±1,29*	68,95±3,16•••
Фагоцитарное число, усл. ед.	4,0–8,0	5,02±0,42	5,58±0,62	8,56±0,95•
Содержание липидтранспортных частиц и их структурных лигандов:				
ЛПНП, ммоль/л	0–3,0	2,07±0,11	2,39±0,14	
апоВ ЛПНП, мг/дл	52–138	62,39±3,52	64,78±2,07	
ЛПВП, ммоль/л	1,0-1,9	2,16±0,16	1,69±0,15*	
апоА-I ЛПВП, мг/дл	115–220	115,71±3,87	110,30±3,28	

Примечание: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ - достоверность различия параметров крови у женщин Мурманской обл.; • - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ - достоверность различия параметров крови у женщин арх. Шпицберген.

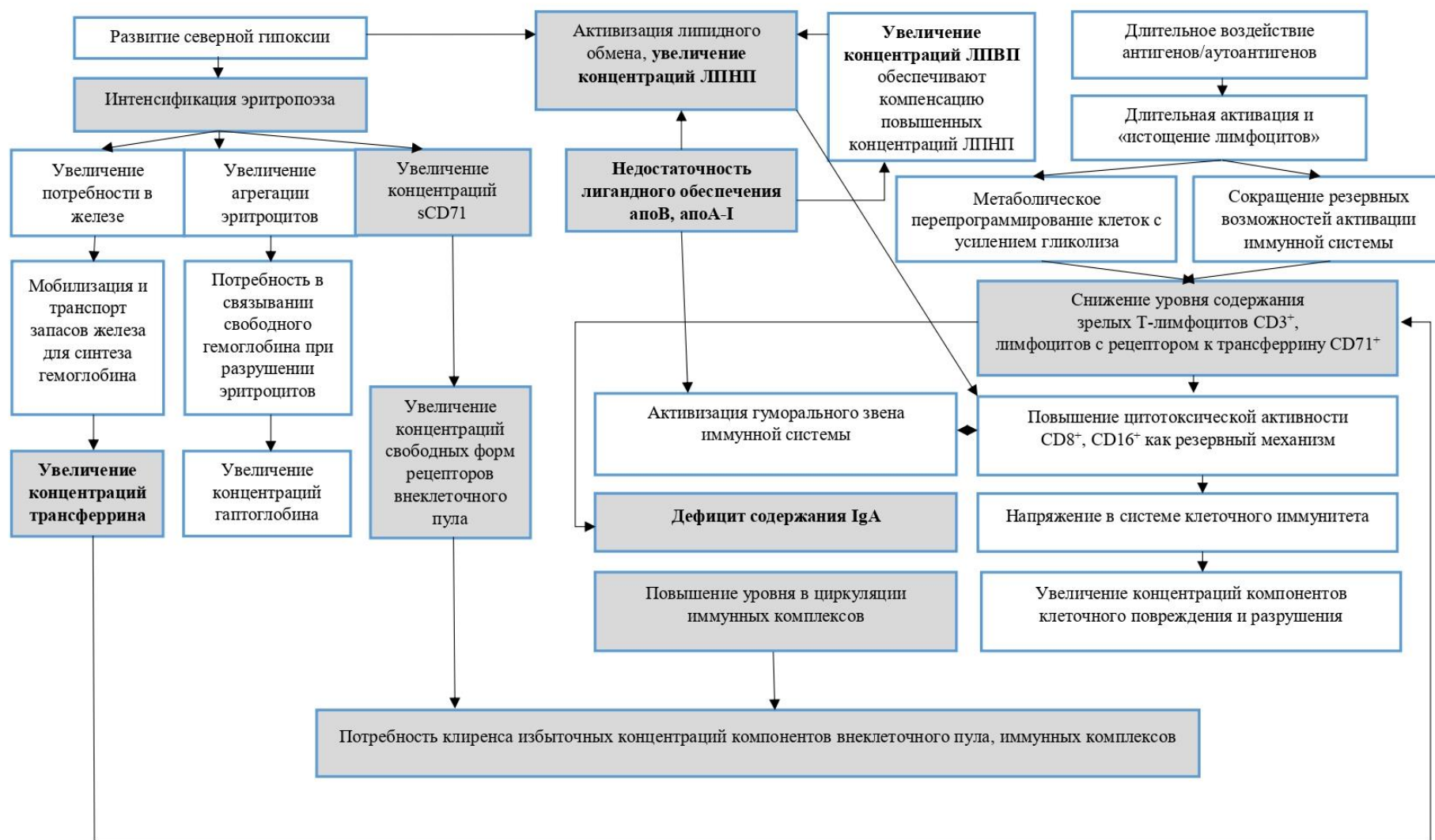


Рисунок 26 - Схема сопряженности белков крови с клеточными и гуморальными компонентами иммунной системы женщин Архангельской области

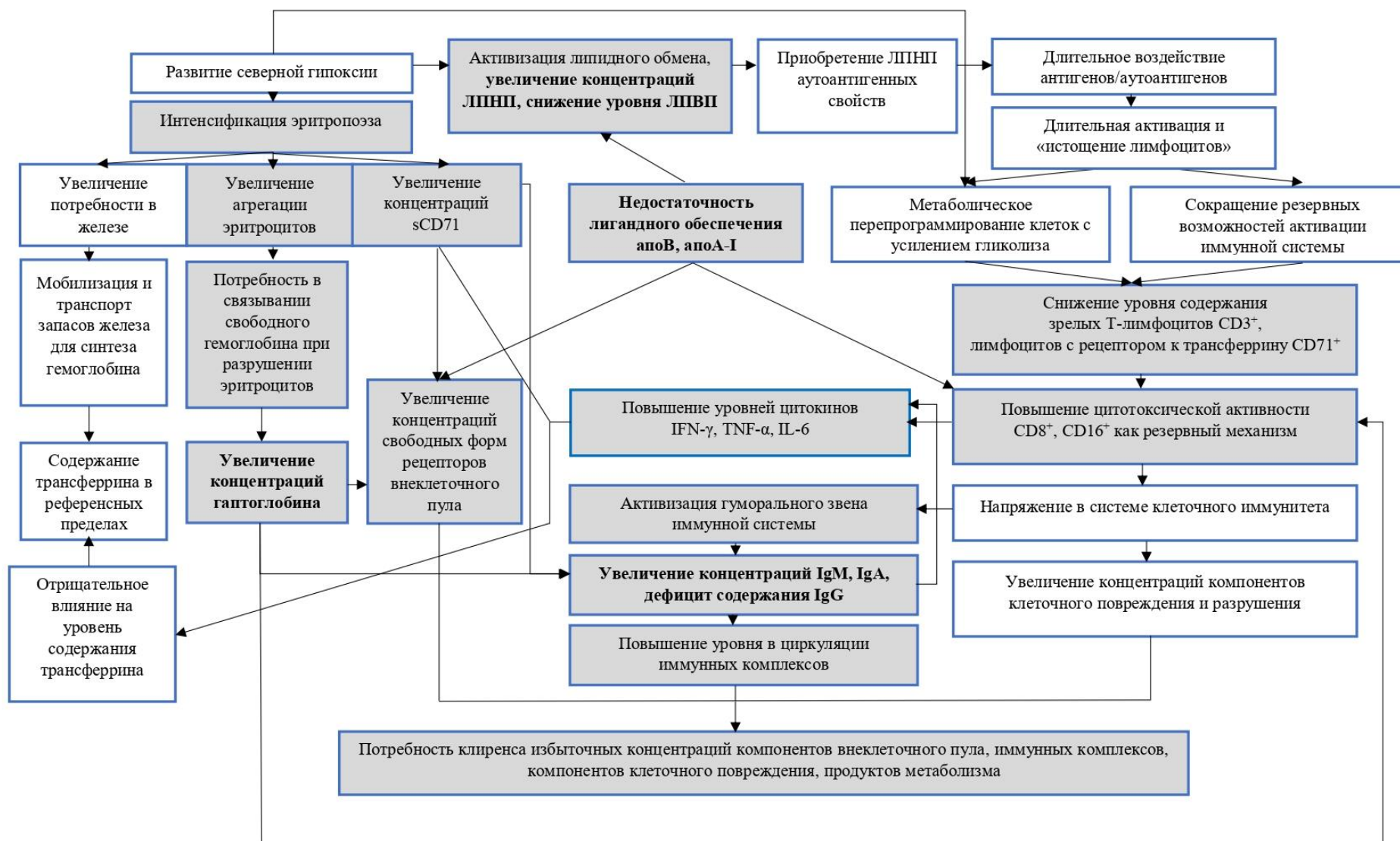


Рисунок 27 - Схема сопряженности белков крови с клеточными и гуморальными компонентами иммунной системы женщин Мурманской области

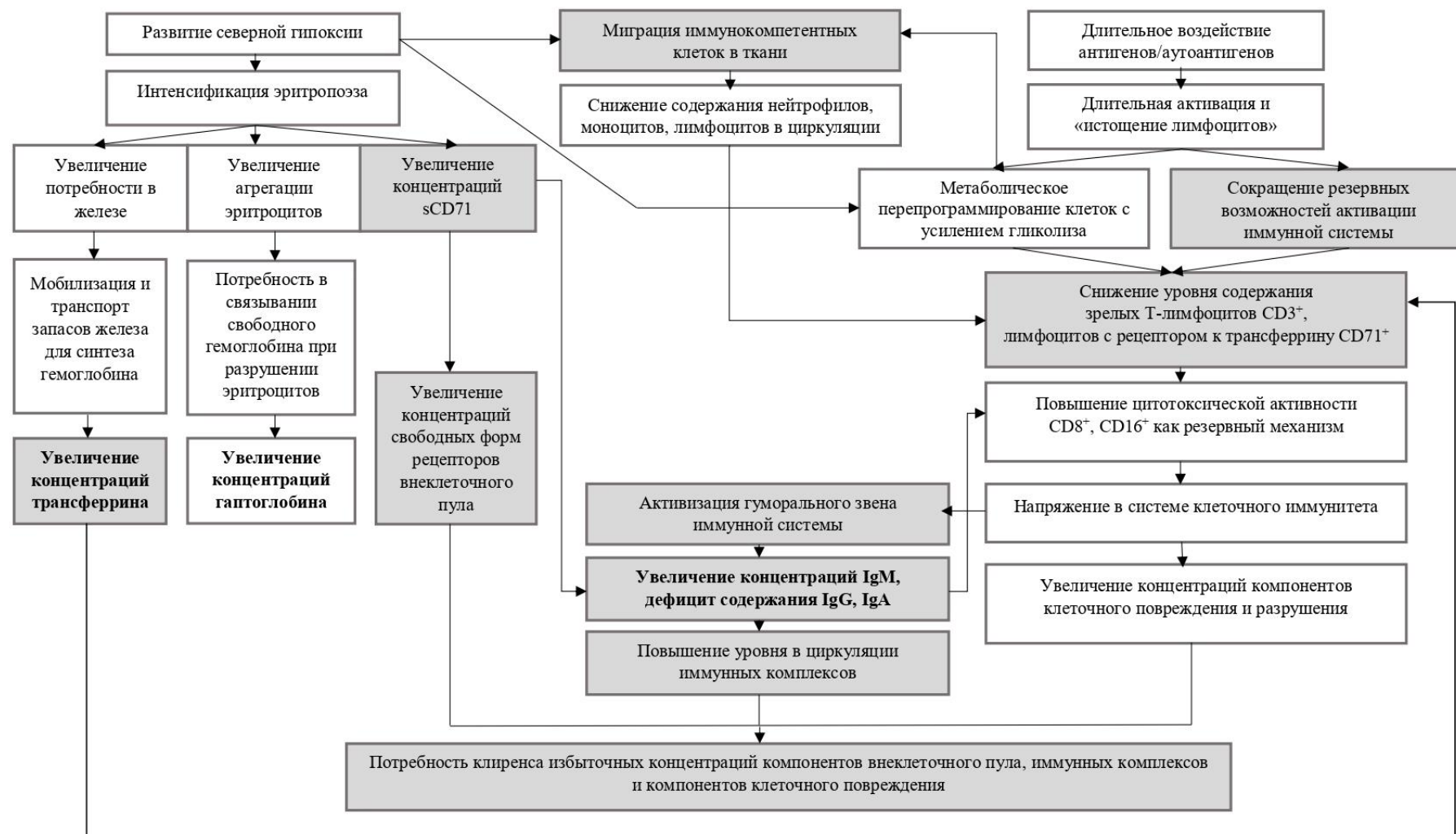


Рисунок 28 - Схема сопряженности белков крови с клеточными и гуморальными компонентами иммунной системы женщин архипелага Шпицберген