

*Л.С. Щёголева<sup>1</sup>, М.С. Каббани<sup>1,2</sup>, Т.Б. Сергеева<sup>1</sup>,  
Е.Ю. Шашкова<sup>1</sup>, О.Е. Филиппова<sup>1</sup>*

## ИССЛЕДОВАНИЕ ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА У ЖИТЕЛЕЙ СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО И ГОРНО-ЮЖНОГО РЕГИОНОВ

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова

Уральского Отделения Российской академии наук г. Архангельск, Российская Федерация;

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северный (Арктический) федеральный университет имени М. В. Ломоносова, г. Архангельск, Российская Федерация

**Резюме.** Фенотипические особенности иммунного гомеостаза человека в разных климатогеографических регионах определяются характерным формированием адаптивного иммунного ответа в меняющихся условиях среды. **Цель работы** — выявление вариантов адаптивного иммунного ответа с помощью многомерного статистического анализа у лиц трудоспособного возраста, проживающих в условиях экстремального климата Северо-Западного и Горно-Южного регионов. Проанализированы результаты обследования 164 человек 20-60 лет, жителей Северо-Западного региона: мужчин — 38,42% (63 человека), женщин — 61,59% (101 человек). **Материалы и методы.** Определяли содержание моноцитов, эозинофилов, нейтрофилов и фенотипов лимфоцитов CD3+, CD4+, CD5+, CD8+, CD10+, CD16+, CD22+, CD71+, CD95+, HLA-DR+. Для выявления латентных факторов в структуре параметров иммунного статуса использован метод факторного анализа. Классификацию обследуемых на группы со сходными изменениями по ряду рассматриваемых показателей выполняли с использованием кластерного анализа методом k-средних. Результаты кластеризации показали, что состояние адаптивного иммунного ответа обследуемых характеризуется 3 вариантами (в Северо-Западном) и 2 вариантами (Горно-Южном) регионах. **Результаты.** У северян выявлено преобладание клеточно-опосредованных реакций, ассоциированных с высокой функциональной активностью клеток CD71+, HLA-DR+, при этом фактор 1 составляет 40,98% в общей доле дисперсии признаков, фактор 2 составляет 22,14%, а фактор 3 — 12,95%, с общей суммой доли накопленной дисперсии признаков 76,07%. У жителей Горно-Южного региона доля в общей дисперсии признаков значительно меньше и в общей доле накопленной дисперсии составляет всего 61,94% на фоне низкой активности CD71+, HLA-DR+. **Вывод.** Наиболее значимыми иммунологическими показателями в развитии и формировании адаптивного иммунного ответа, независимо от региона проживания, являются уровни содержания антигенов главного комплекса гистосовместимости класса II HLA-DR+ и активированных Т-лимфоцитов с рецептором к трансферрину CD71+.

**Ключевые слова:** кластерный анализ, факторный анализ, адаптивный иммунный ответ, северо-запад, горно-южный регион, функциональная активность лимфоцитов

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Сергеева Татьяна Борисовна

Tanya--86@mail.ru

Дата поступления 02.02.2023

Образец цитирования:

Щёголева Л.С., Каббани М.С., Сергеева Т.Б., Шашкова Е.Ю., Филиппова О.Е. Исследование им-

мунного гомеостаза у жителей Северо-Западного и Горно-Южного регионов. [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2023, Том 20, № 1-2, с. 40–52, DOI: 10.22138/2500-0918-2023-20-1-40-52

## Введение

Климатогеографические особенности регионов оказывают воздействие на состояние здоровья человека в целом и формирование иммунного ответа в частности. Исследование состояния иммунного гомеостаза и его резервных возможностей крайне актуально в реально меняющихся условиях среды, влияющих на состояние адаптивного иммунного ответа человека и степень его здоровья. [1, 2, 3].

Выявление отклонений и характерных особенностей показателей иммунного статуса в конкретных климатогеографических условиях может дать обоснование для проведения профилактических мероприятий, направленных на сокращение трудопотерь, связанных с развитием вторичных экологически зависимых иммунодефицитов. На иммунитет человеческого организма очень существенно влияют такие факторы внешней среды, как низкие температуры (Сибирь, Крайний Север, Чукотка), высокие температуры (степные зоны Краснодарского края, Астраханской области), высокая влажность (Дальний Восток, субтропические зоны Краснодарского края). Немногочисленные исследования в горных условиях функций иммунной системы показывают, что активность естественных киллеров и гуморального иммунитета либо не изменяются, либо усиливаются. Показано, что опосредованная Т-клетками цитотоксичность при проживании в высокогорной местности чаще всего является вероятной причиной, ответственной за увеличение заболеваемости в этих условиях [4, 5, 6, 7].

В связи с этим цель данной работы — выявление вариантов адаптивного иммунного ответа с помощью многомерного статистического анализа у лиц трудоспособного возраста, проживающих в условиях экстремального климата Северо-Западного и Горно-Южного регионов.

## Материалы и методы

Исследование проведено на базе лаборатории физиологии иммунокомпетентных клеток в институте физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН им. Н.П. Лаврова, г. Архангельск, РФ. Сбор материалов и первичная обработка периферической крови жителей г. Алеппо, Сирия осуществляли на базе лаборатории биохимии (зав. д.б.н., профессор Н. Раджех) факультета естественных наук Сирийского государственного университета, г. Алеппо, Сирия. Проанализированы результаты обследования 164 человек 20-60 лет, жителей Северо-Западного региона (32 человека (г. Архангельск), 46 человек (г. Вологда)) и Горно-Южного региона (34 человека (г. Цхинвал, Южная Осетия), 60 человек (г. Алеппо, Сирия)). Первичный анализ периферической крови лиц, проживающих в г. Вологда и г. Цхинвал, проводился на месте в экспедиционных условиях. Участвующие в исследовании добровольцы являлись практически здоровыми и на момент взятия крови не имели острых заболеваний. Обследование проводили с письменного согласия респондентов с соблюдением основных норм биомедицинской этики в соответствии с документом «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» (Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации 1964). Для исследования брали периферическую венозную кровь из локтевой вены утром натощак. Определяли содержание моноцитов, эозинофилов, нейтрофилов и лимфоцитов. Процентное содержание лимфоидных субпопуляций (CD3+, CD4+, CD5+, CD8+, CD10+, CD16+, CD22+, CD71+, CD95+, HLA-DR) определяли методом непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием моноклональных антител («Сорбент» г. Москва) на препаратах лимфоцитов типа «высушенная капля» с применением пероксидазного конъюгата и окрашиванием раствором хромогена для анализа в иммерсионной микроскопии (микроскоп Nikon). Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel 2016 и SPSS 24.0 для Windows. Проверку нормальности распределения количественных показателей осуществляли при помощи критерия Шапиро-Уилка. Вследствие отсутствия нормального распределения использовали медиану (Me) с процентильным интервалом 25–75 (Q1–Q3). Оценка достоверности различий для парных независимых выборок проводилась с использованием критерия Манна-Уитни, а корреляции с по-

мощью критерия Спирмена, уровень значимости  $p < 0,05-0,01$ .

В целях выявления латентных факторов в структуре параметров иммунного статуса был использован метод факторного анализа. Значимое количество факторных совокупностей определяли с помощью статистического критерия Кайзера (scree-test), выделение факторов выполняли методом главных компонент. С целью максимизации коэффициентов корреляции в факторных совокупностях проводили вращение факторных нагрузок методами варимакс, биквартимакс, квартимакс, эквимакс.

Классификацию обследуемых на группы со сходными изменениями по ряду рассматриваемых показателей выполняли с использованием кластерного анализа методом k-средних, действие алгоритма которого минимизирует суммарное квадратичное отклонение точек кластеров от их центров. Исследование проведено в соответствии с Программой фундаментальных научных исследований в РФ на долгосрочный период 2021-2030 гг. (в редакции распоряжения Правительства Российской Федерации от 31 декабря 2020 г. № 3684-р); номер Государственного задания 122011700267-5. Исследовательский проект полностью соответствует этическим нормам согласно документу «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования (Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации 1964 года с изменениями и дополнениями 2013) и может быть реализован в представленном виде, протокол № 4 от 10 февраля 2022 г.

### **Результаты и обсуждение**

Комплекс климатогеографических, геофизических, экологических факторов окружающей среды на Севере, влияющих на функциональные системы организма человека, приводит к расходу адаптационных возможностей организма, вызывают склонность к хроническим заболеваниям, преждевременное старение и сокращение продолжительности жизни [8, 9, 10, 11]. Состояние иммунной системы населения северных регионов характеризуются широким распространением иммунодефицитов, увеличение концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), некоторых иммуноглобулинов и аутоантител, которые являются результатом непродуктивности супрессорного звена [9]. Известно, что для горцев, проживающих на высоте свыше 3500 м над уровнем моря количество Т-лимфоцитов снижается, а содержание В-лимфоцитов и иммуноглобулинов повышается. В условиях высокогорья стойко возрастает число В-розеткообразующих клеток, также интенсифицируется синтез иммуноглобулинов. У людей, попадающих в условия высокогорья, но не адаптированных к ним, отмечается недостаточность Т- и В-звеньев иммунитета, у них проявляется стойкая Т-лимфопения, понижается содержание клеток-хелперов и повышается число клеток-супрессоров [12, 13]. Предварительно обследуемые были разделены на 2 возрастные группы (20-39 и 40-60 лет) с целью изучения взаимосвязи между содержаниями разных показателей с возрастом. В связи с тем, что статистически значимых возрастных различий обнаружено не было, дальнейший анализ проводили всей выборки в целом.

Для выполнения классификации обследуемых лиц по группам со сходными изменениями по ряду рассматриваемых показателей использовали кластерный анализ по методу k-средних. В ходе выполнения кластерного анализа в совокупности иммунологических показателей лиц, проживающих в Северо-Западном регионе, удалось сформировать три кластера, структура которых свидетельствует о том, что состояние иммунного статуса можно охарактеризовать тремя вариантами. Результаты кластерного анализа и средние уровни иммунологических показателей в сформированных кластерах представлены в таблице 1.

Иными словами, у северян механизм адаптивных иммунных реакций реализуется в три этапа (типа): первый — через колебания содержания общего количества лимфоцитов, второй — через общее количество лимфоцитов, ассоциированное с повышенным содержанием нейтрофилов и моноцитов, третий, наиболее значимый, по нашему мнению, этап адаптивного иммунного ответа реализуется путём снижения общего количества лимфоцитов, жёстко взаимосвязанных с уровнем лимфоидных субпопуляций с рецепторами к трансферрину CD71+ и к антигенам гистосовместимости 2-го класса HLA-DR+, что проявляется развитием вторичных экологически зависимых иммунных дисбалансов на фоне тканевой гипоксии и повышенной активности В-клеточного звена иммунитета.

Представляло интерес применить кластерный анализ к совокупности иммунологических показателей лиц, проживающих в Горно-Южном регионе. Важно отметить тот факт, что по результатам проведенного кластерного анализа выявлено только два значимых кластера в отличие от трёх кластеров, регистрируемых у жителей Северо-Западного региона, (таблица 2).

Таблица 1  
Средние уровни иммунологических показателей в сформированных кластерах у лиц, проживающих в Северо-Западном регионе (M±m)

Tab 1.  
Average levels of immunological parameters in the formed clusters in persons living in the North-Western region (M±m)

Группа иммунологических показателей / Group of immunological parameters	Кластер №1 / Cluster №1 (n = 24)	Кластер №2 / Cluster №2 (n = 21)	Кластер №3 / Cluster №3 (n = 25)
Лимфоциты / Lymphocytes, (1,50-3,50), 10 <sup>9</sup> кл/л	2,59±0,09***	1,93±0,13***	1,25±0,08***
Моноциты / Monocytes, (0,09-0,60), 10 <sup>9</sup> кл/л	0,43±0,05	0,65±0,08**	0,40±0,05
Нейтрофилы / Neutrophils, (1,50-5,50), 10 <sup>9</sup> кл/л	2,39±0,16	4,79±0,41***	2,32±0,14
CD71+, (0,50-1,00), 10 <sup>9</sup> кл/л	0,69±0,05*	0,56±0,05*	0,35±0,03***
HLA-DR+, (0,50-0,90), 10 <sup>9</sup> кл/л	0,66±0,04*	0,54±0,04*	0,32±0,02***

\*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001

Таблица 2  
Средние уровни иммунологических показателей в сформированных кластерах у лиц, проживающих в Горно-Южном регионе (M±m)

Tab.2  
Average levels of immunological parameters in the formed clusters in people living in the Mountainous-Southern region (M±m)

Группа иммунологических показателей / Group of immunological parameters	Кластер №1 / Cluster №1 (n = 29)	Кластер №2 / Cluster №2 (n = 65)
Лимфоциты / Lymphocytes, (1,50-3,50), 10 <sup>9</sup> ккл/л	2,88±0,13**	2,23±0,10**
Моноциты / Monocytes, (0,09-0,60), 10 <sup>9</sup> ккл/л	0,44±0,04***	0,32±0,02***
Нейтрофилы / Neutrophils, (1,50-5,50), 10 <sup>9</sup> ккл/л	6,69±0,35***	3,29±0,13***
CD71+, (0,50-1,00), 10 <sup>9</sup> кл/л	0,57±0,05**	0,40±0,02**
HLA-DR+, (0,50-0,90), 10 <sup>9</sup> кл/л	0,50±0,03*	0,41±0,03*

\*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001

Полученные данные свидетельствуют о том, что у лиц, проживающих в Горно-Южном регионе, механизм адаптивного иммунного ответа реализуется двумя этапами (типами) иммунных реакций: первый — через увеличение содержания моноцитов и нейтрофилов на фоне повышенных концентраций общего количества лимфоцитов и ассоциированного с повышением клеток с рецепторами к трансферрину CD71+, второй — путем снижения уровней концентрации и лимфоцитов, и моноцитов, и нейтрофилов, взаимосвязанных с низкой активностью В-клеточного звена иммунитета HLA-DR+ и низким уровнем содержания клеток с рецепторами к трансферрину CD71+, что характеризуется отсутствием тканевой гипоксии и исключает напряжение в гуморальном звене иммунитета.

Интересно отметить тот факт, что субпопуляции лимфоцитов с фенотипами CD3+, CD4+, CD5+, CD8+, CD10+, CD16+, CD22+, CD95+ по результатам кластерного анализа не вошли ни в одну группу как у жителей в Северо-Западном регионе, так и в Горно-Южном, поэтому для детального изучения механизма адаптивного иммунного ответа применили факторный анализ.

На первом этапе факторного анализа был применен метод главных компонент в двух выборках по региону проживания, в результате которого рассчитали матрицы нагрузок и собственные значения суммарной нагрузки, соответствующие выделенным факторам (таблица 3), где фактор 1 — общее количество лимфоцитов и их Т-клеточные субпопуляции; фактор 2 — общее количество лимфоцитов и их В-клеточные субпопуляции; фактор 3 — лейкоциты, представленные общим количеством лимфоцитов, общее количество моноцитов, эозинофилов и нейтрофилов. Поскольку собственные значения суммарной факторной нагрузки для выделенных факторов, согласно критерию Кайзера, больше 1, то полученные результаты можно считать значимыми.

Таблица 3  
Собственные значения факторов и показатели дисперсии  
Tab. 3  
Eigenvalues of factors and variance indicators

Номер фактора / Factor number, $f_i$	Собственное значение суммарной факторной нагрузки / Eigenvalue of the total factor load, $F_j$	Доля в общей дисперсии признаков / Share in the total variance of features, $\omega_j$	Доля накопленной дисперсии признаков / Share of accumulated feature variance, $\Sigma\omega_j$
Регион Северо-Запад / Region Northwest			
1	5,737	40,98	40,98
2	3,100	22,14	63,12
3	1,812	12,95	76,07
Регион Горно-Южный / Region Gorno-South			
1	4,227	30,20	30,20
2	2,769	19,77	49,97
3	1,676	11,97	61,94

Иными словами, у жителей Северо-Западного региона фактор 1 (общее количество лимфоцитов и их Т-клеточные субпопуляции) составляет 40,98% в общей доле дисперсии признаков, тогда как фактор 2 (общее количество лимфоцитов и их В-клеточные субпопуляции) составляет только 22,14%, а фактор 3 (лейкоциты, представленные общим количеством лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и нейтрофилов) — 12,95%, с общей суммой доли накопленной дисперсии признаков — 76,07%.

В то же время у жителей Горно-Южного региона доля в общей дисперсии признаков значительно меньше (Таблица 4) и в общей доле накопленной дисперсии составляет всего 61,94%. Полученные результаты свидетельствуют о том, что основным фактором в реализации механизма адаптивных иммунных реакций является общее количество лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD5+, CD8+, CD10+, CD16+, CD22+, CD71+, CD95+, HLA-DR+) у всех обследуемых лиц, но с более выраженным внутрисистемным напряжением у северян (в 1,2 раза) по сравнению с жителями Горно-Южных областей. Таким образом, выявленное напряжение в работе иммунной системы северян способствует возможному развитию вторичных экологически зависимых иммунных дисбалансов, что проявляется склонностью к хронизации патологических процессов, аутоиммунной патологии и, в конечном итоге, к раннему биологическому старению.

На втором этапе факторного анализа добивались получения наиболее высоких значений нагрузок, что было достигнуто с использованием ортогонального метода вращения пространства факторных признаков «варимакс», «квартимакс», который максимизирует разброс квадратов нагрузок для каждого фактора. Структура факторных нагрузок представлена в таблицах 3-6. При интерпретации структуры факторных нагрузок оценивали значения больше 0,6, поскольку в этом случае имеются сильные и умеренные взаимосвязи между переменными и соответствующим фактором (таблица 4).

Выявлено, что наибольшие нагрузки в составе первого фактора (общее количество лимфоцитов и их Т-клеточные субпопуляции) у лиц, проживающих в Северо-Западном регионе, приходятся на следующие показатели: лимфоциты, (0,875), CD16+ (0,905), CD22+ (0,891), CD71+ (0,929), CD95+ (0,942), HLA-DR+ (0,919) (вклад фактора в общую дисперсию максимален и составил 40,98%),

иными словами, структура 1-го фактора у северян представлена Т - киллерами CD16+, В-клетками CD22+, а также клетками с рецепторами, отражающими уровень активности процессов апоптоза CD95+, трансферрина CD71+ и антигенов гистосовместимости 2-го класса HLA-DR+.

Таблица 4

Структура факторных переменных в группе лиц, проживающих в Северо-Западном регионе

Tab.4

Structure of factor variables in a group of people living in the North-West region

Переменная / Variable , Yi	Факторы / Factors, fi		
	f1	f2	f3
	Нагрузки факторов / Loads of factors, lij		
Лимфоциты / Lymphocytes,	0,875	0,240	-0,024
Моноциты / Monocytes,	0,233	0,106	0,746
Эозинофилы / Eosinophil,	-0,005	0,128	0,800
Нейтрофилы / Neutrophils,	0,057	0,045	0,734
CD3+,	0,652	0,332	-0,140
CD4+,	0,229	0,865	-0,050
CD5+,	0,364	0,734	-0,072
CD8+,	0,188	0,921	0,139
CD10+,	0,250	0,855	0,137
CD16+,	0,905	0,082	0,075
CD22+,	0,891	0,022	0,022
CD71+,	0,929	0,082	0,017
CD95+,	0,942	0,118	0,069
HLA-DR+,	0,919	0,096	0,026

Состав второго фактора включает в себя следующие сильно коррелирующие между собой переменные: CD4+ (0,865), CD5+ (0,734), CD8+ (0,921), CD10+ (0,855). Доля в общей дисперсии составила 22,14%, что включает в себя цитотоксическую активность, ассоциированную с процессами лимфопрлиферации на фоне выраженного дефицита всей Т-клеточной популяции, зрелых дифференцированных лимфоцитов и её хелперного звена.

Третий фактор распределил нагрузки между такими переменными как: моноциты (0,746), эозинофилы (0,800), нейтрофилы (0,734) (вклад в общую дисперсию составил 12,95%), следовательно, в процесс адаптивного иммунного ответа активно вовлечено только 12,95% лейкоцитов.

Для лиц из Горно-Южного региона сложилась несколько иная структура факторов. Из представленных данных видно, что структура первого фактора с наибольшим вкладом в общую дисперсию (30,20%) представлена совокупностью показателей: лимфоциты (0,762), CD4+ (0,807), CD5+ (0,879), CD8+ (0,760), CD10+ (0,849). Второй фактор определяется тремя показателями: CD22+ (0,825), CD71+ (0,800), CD95+ (0,820) и характеризуется вкладом в общую дисперсию 19,77%.

Третий фактор представлен следующими значимыми переменными — абсолютным содержанием моноцитов, эозинофилов и нейтрофилов и вклад в общую дисперсию составляет 11,97% (таблица 5).

С помощью многомерного статистического анализа [14] предпринята попытка определить не только частоту регистрации, но и структуру иммунологических дисбалансов у жителей кардинально разных регионов проживания: Северо-Западного и Горно-Южного регионов.

Выявленный дефицит общего количества лимфоцитов и нейтрофилов у северян встречается в 2 раза чаще, чем у жителей горно-Южного региона (таблица 6). При этом повышенное содержание моноцитов встречается в 8 раз чаще, а эозинофилов — в 2 раза чаще у жителей Северо-Западного региона. Кроме того, частота встречаемости иммунодефицитного состояния по содержанию основной Т-клеточной популяции CD5+, зрелых функционально активных Т-клеток CD3+, хелперов CD4+ и супрессоров CD8+ достоверно выше, чем у южан. В то же время концентрации цитотоксических лимфоцитов CD8+ и CD16+ в обоих сравниваемых регионах в среднем достаточно высоки

и встречаются среди населения до 30% случаев ( $p=0,954$ ).

Таблица 5  
Структура факторных переменных в группе лиц, проживающих в Горно-Южном регионе  
Tab. 5  
Structure of factor variables in a group of people living in the Mountain-Southern region

Переменная / Variable, $Y_i$	Факторы / Factors, $f_i$		
	$f_1$	$f_2$	$f_3$
	Нагрузки факторов / Loads of factors, $lij$		
Лимфоциты / Lymphocytes	0,762	0,406	0,194
Моноциты / Monocytes,	0,212	0,021	0,815
Эозинофилы / Eosinophil,	0,200	0,012	0,628
Нейтрофилы / Neutrophils,	0,083	0,219	0,615
CD3+,	0,685	0,301	0,007
CD4+,	0,807	0,280	0,179
CD5+,	0,879	0,021	0,065
CD8+,	0,760	0,323	0,152
CD10+,	0,849	0,052	0,106
CD16+,	0,008	0,183	0,300
CD22+,	0,140	0,825	0,089
CD71+,	0,220	0,800	-0,009
CD95+,	0,246	0,820	0,103
HLA-DR+,	0,486	0,505	-0,150

Таблица 6  
Частота регистрации иммунных дисбалансов у жителей сравниваемых регионов, в %  
Tab. 6

The frequency of registration of immune imbalances in residents of the compared regions, in %

Показатель / Index	Северо-Западный регион / Northwest region (n=70)		Горно-Южный регион / Mountain South Region (n=94)		Уровень значимости различий между пониженными уровнями / Significance level of differences between reduced levels, p	Уровень значимости различий между повышенными уровнями / Significance level of differences between elevated levels, p
	↓	↑	↓	↑		
Лимфоциты / Lymphocytes,	34,29	-	15,96	3,19	0,007**	-
Моноциты / Monocytes,	1,43	27,14	5,32	3,19	0,191	< 0,001***
Эозинофилы / Eosinophil,	2,86	12,86	-	6,38	-	0,156
Нейтрофилы / Neutrophils,	22,86	2,86	8,51	17,02	0,011*	0,005**
CD3+,	45,71	52,86	30,85	69,15	0,053	0,035*
CD4+,	45,71	11,43	36,17	10,64	0,220	0,873
CD5+,	95,71	-	97,87	-	0,428	-
CD8+,	17,14	27,14	12,77	26,60	0,435	0,954
CD10+,	-	21,43	-	17,02	-	0,475
CD16+,	-	50,00	-	40,43	-	0,223
CD71+,	47,14	4,29	70,21	3,19	0,003**	0,711
CD95+,	54,29	1,43	62,77	3,19	0,276	0,471
HLA-DR+	50,00	4,29	75,53	3,19	< 0,001***	0,728

В более ранних наших исследованиях установлено, что дефицит содержания указанных клеток встречается крайне редко и в основном у практически здоровых северян регистрируется повышен-

ное содержание цитотоксических клеток, особенно в условиях экстремальных профессий, независимо от возраста и пола [15, 16, 17, 18, 19, 20, 21].

Повышенная лимфопролиферативная активность в обоих регионах выявлена в пределах 20%. Обращает на себя внимание тот факт, что у южан в 1,5-2 раза чаще регистрируется низкая активность процессов апоптоза, антигенов гистосовместимости 2-го класса на фоне дефицита клеток с рецепторами к трансферрину CD71+ ( $p < 0,01^{***}$ ).

### Заключение

Важно отметить, что многомерный статистический анализ результатов иммунологических обследований позволил выделить три варианта структуры иммунного статуса у жителей Северо-Западного региона: 1. преобладание повышенного содержания общего количества лимфоцитов, ассоциированного с высокой концентрацией клеток с рецепторами к трансферрину CD71+ и к антигенам гистосовместимости 2-го класса HLA-DR+; 2. умеренное общее количество лимфоцитов, ассоциированное с повышенным содержанием нейтрофилов и моноцитов; 3. снижение общего количества лимфоцитов, жёстко взаимосвязанных с уровнем лимфоидных субпопуляций с рецепторами к трансферрину CD71+ и к антигенам гистосовместимости 2-го класса HLA-DR+ и два варианта структуры иммунного статуса у жителей Горно-Южного регионов: 1. увеличение содержания моноцитов и нейтрофилов на фоне повышенных концентраций общего количества лимфоцитов и ассоциированного с повышением концентрации клеток с рецепторами к трансферрину CD71+; 2. снижение уровней концентрации и лимфоцитов, и моноцитов, и нейтрофилов, взаимосвязанных с низкой активностью В-клеточного звена иммунитета HLA-DR+ и низким уровнем содержания клеток с рецепторами к трансферрину CD71+. Иными словами, полученные данные свидетельствуют о выраженном напряжении клеточного звена иммунитета северян посредством высокой активности клеток с рецепторами к трансферрину CD71+ (высокой вероятностью тканевой гипоксии ( $p < 0,03^{**}$ )) и умеренном напряжении В-клеточного звена посредством активности антигенов гистосовместимости 2-го класса HLA-DR+ ( $p < 0,001^{***}$ ).

### Выводы

Многомерный статистический анализ результатов иммунологических обследований позволил выделить два варианта структуры адаптивного иммунного ответа у жителей Горно-Южного региона и три варианта — у жителей Северо-Западного региона. При этом наиболее значимыми активаторами формирования адаптивного иммунного ответа, независимо от региона проживания, являются уровни содержания антигенов главного комплекса гистосовместимости класса II HLA-DR и активированных Т-лимфоцитов с рецептором к трансферрину (CD71+) с более высокой концентрацией указанных молекул у северян.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Душкова Д.О. Медико-географический анализ территории: опыт исследований на Европейском Севере России // Гигиена и санитария. - 2013. - № 2. - С.91-94.
2. Трубина М. А., Хассо Л. А., Дячко Ж. К. Методы биоклиматической оценки Северо-Западного региона России / М.А. Трубина, Л.А. Хассо, Ж.К. Дячко // Ученые записки Российского гидрометеорологического университета №13. Научно-теоретический журнал. - СПб.: изд. РГГМУ. - 2010. - С. 121-137.
3. Федоров А. И. Щёголева Л. С. Иммунологическая реактивность трудоспособного населения Якутии Изд-во: LAP LAMBERT Academic Publishing ist ein Impint der/ AV Akademikerverlang GmbH & Co.KG, Deutschland, 2013 - 165с.
4. Башкатова Ю. В. Общая характеристика функциональных систем организма человека в условиях Ханты-Мансийского автономного округа - Югры / Ю.В. Башкатова, В.А. Карпин // Экология человека - 2014. - № 5. - С. 9-16. doi.org/10.17816/humeco17234
5. Вязицкий П. О. Влияние горных условий на иммунологическую резистентность организма лиц молодого возраста / О.П. Вязицкий, В.П. Товкань, Г.В. Литвиненко, А.М. Половой // Военно-медицинский журнал - 1984. - № 9. - С. 31-33.
6. Luz C. B., Ornaghi A. P., Cerutti M. G., Engroff, P., Pestana L. R., Gomes da Silva F. I., Bauer M. E..



- The Inverted CD4:CD8 ratio is associated with cytomegalovirus, poor cognitive and functional states in older adults. *Neuroimmunomodulation* - 2014, No. 21(4). P. 206–212. DOI: 10.1159/000356827
7. Oliver S. J., Macdonald J. H., Harper Smith A. D., Lawley J. S., Gallagher C. A., Di Felice U., Walsh N. P. High altitude impairs in vivo immunity in humans. *High Altitude Medicine & Biology*. - 2013. No. 14(2). P. 144-149. DOI: 10.1089/ham.2012.1070
8. Добродеева Л.К., Штаборов В.А с соавт. Активность иммунных реакций в зависимости от характера питания и состояния органов желудочно-кишечного тракта. Екатеринбург: УрО РАН, - 2018. - С. 147-148.
9. Добродеева Л. К., Патракеева В. П. Влияние миграционных и пролиферативных процессов лимфоцитов на состояние иммунного фона человека, проживающего в условиях высоких широт. Екатеринбург: УрО РАН, 2018. С. 203.
10. Добродеева Л.К. Состояние иммунной системы в процессе старения / Л.К. Добродеева, Е.В. Сергеева. – Екатеринбург: РИО УрО РАН, 2014. С. 136.
11. Федеральные округа России. Региональная экономика / коллектив авторов ; под ред. В. Г. Глушковой и Ю. А. Симагина. 3-изд., перераб. и доп. - М. : КНОРУС, 2013. С. 360.
12. Нененко Н. Д. Особенности иммунного статуса коренного и пришлого населения ХМАО-ЮГРЫ // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2015. - № 12(9). - С. 1644-1645.
13. Собуров К. А. Иммунный статус и окислительный гомеостаз при воздействии факторов высокогорья в сочетании с дефицитом селена / К.А. Собуров, А.А. Вишневикий, Н.Б. Тюмонбаева, И.А. Абрамова, А.А. Казыбекова и др. // *Известия вузов (Кыргызстан)*. - 2014. - №1. - С.50-53.
14. Карякина О. Е. Возможности многомерного статистического анализа в обработке результатов иммунологических обследований у пациентов с аллергией. *Вестник уральской медицинской академической науки*. - 2018. - Том 15. №2. С. 256–263, DOI: 10.22138/2500- 0918-2018-15-2-256-263.
15. Патент РФ 2753693 Способ выявления повышенной клеточно-опосредованной цитотоксичности лимфоцитов у людей в условиях Арктики / Шашкова Е. Ю., Филиппова О. Е., Морозова О. С., Щёголева Л. С.; Заявл. 17.07.2020. Оpubл. 19.08.2021. Бюл. № 23.
16. Патент РФ 2757754 Способ оценки адаптированности иммунной системы по уровню лимфо-пролиферации человека в условиях Арктики / Сергеева Т. Б., Филиппова О. Е., Шашкова Е. Ю., Щёголева Л. С., Каббани М. С.; Заявл. 17.07.2020. Оpubл. 21.10.2021. Бюл. № 30.
17. Патент РФ 2757749 Способ прогнозирования сокращения резервных возможностей иммунного гомеостаза у людей со стажем проживания и работы в условиях Арктики более 10 лет / Филиппова О. Е., Поповская Е. В., Шашкова Е. Ю., Щёголев В. Е., Щёголева Л. С.; Заявл. 17.07.2020. Оpubл. 21.10.2021. Бюл. № 30.
18. Патент РФ 2687067 Способ раннего прогнозирования сердечно-сосудистой патологии у мужчин, работающих вахтовым методом в арктическом регионе / Щёголева Л. С., Некрасова М.В., Филиппова О.Е., Бобров В.А.; Заявл. 30.05.2017. Оpubл. 07.05.2019. Бюл. № 13.
19. Филиппова О.Е., Шашкова Е.Ю., Щёголева Л.С. Соотношение цитотоксических лимфоцитов и пролактина у женщин Архангельской и Мурманской областей в процессе физиологической регуляции адаптивного иммунного ответа // *Экология человека*. - 2019. - №4. - С.25-30. doi.org/10.33396/1728-0869-2019-4-25-30
20. Щёголева Л.С. Иммунный статус женщин Приполярья разных возрастных групп с высоким содержанием пролактина / Л.С. Щёголева, М.С. Туманова, Е.Ю. Шашкова, О.Е. Филиппова // *Российский иммунологический журнал* - 2014. Том 8(17). № 2(1). С. 178-180.
21. Щёголева Л.С. Особенность иммунологической активности периферической крови у лиц разных возрастных групп приполярного региона / Л.С. Щёголева, Т.Б. Сергеева, Е.Ю. Шашкова, О.Е. Филиппова, Е.В. Поповская // *Экология человека*. - 2016. - №8. -С.15-20.

Авторы

Щёголева Любовь Станиславовна

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаврова Уральского Отделения Российской Академии Наук

Доктор биологических наук, профессор  
Главный научный сотрудник, зав. лабораторией физиологии иммунокомпетентных клеток  
Shchegoleva60@mail.ru  
Архангельск, Российская Федерация

Каббани Мохаммад Сохиб  
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова Уральского Отделения Российской Академии Наук  
Научный сотрудник лаборатории физиологии иммунокомпетентных клеток  
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северный (Арктический) федеральный университет имени М. В. Ломоносова  
sohibmsk@hotmail.ru  
Архангельск, Российская Федерация

Сергеева Татьяна Борисовна  
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова Уральского Отделения Российской Академии Наук  
Кандидат биологических наук  
Старший научный сотрудник лаборатории физиологии иммунокомпетентных клеток  
tanya--86@mail.ru  
Архангельск, Российская Федерация

Шашкова Елизавета Юрьевна  
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова Уральского Отделения Российской Академии Наук  
Кандидат биологических наук  
Старший научный сотрудник лаборатории физиологии иммунокомпетентных клеток  
eli1255@yandex.ru  
Архангельск, Российская Федерация

Филиппова Оксана Евгеньевна  
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова Уральского Отделения Российской Академии Наук  
Кандидат биологических наук  
Старший научный сотрудник лаборатории физиологии иммунокомпетентных клеток, врач  
oxana\_filipova\_85@mail.ru  
Архангельск, Российская Федерация

*L.S. Shchegoleva<sup>1</sup>, M.S. Kabbani<sup>1,2</sup>, T.B. Sergeeva<sup>1</sup>,  
E.Yu. Shashkova<sup>1</sup>, O.E. Philippova<sup>1</sup>*

## STUDY OF IMMUNE HOMEOSTASIS IN RESIDENTS OF THE NORTH-WESTERN AND MOUNTAIN-SOUTHERN REGIONS

<sup>1</sup> N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch  
of the Russian Academy of Sciences, Arkhangelsk, Russian Federation;

<sup>2</sup> Northern (Arctic) Federal University named after M.V. Lomonosov,  
Arkhangelsk, Russian Federation

**Abstract.** Phenotypic features of human immune homeostasis in different climatic and geographical regions are determined by the characteristic formation of an adaptive immune response in changing environmental conditions. The purpose of the work — identification of variants of adaptive immune response using multidimensional statistical analysis in people of working age living in the extreme climate of the North-Western and Mountain-Southern regions. Materials and methods. The results of the survey of 164 people aged 20-60 years, residents of the North-Western region were analyzed: men — 38,42% (63 people), women — 61,59% (101 people). The content of monocytes, eosinophils, neutrophils, and lymphocyte phenotypes CD3+, CD4+, CD5+, CD8+, CD10+, CD16+, CD22+, CD71+, CD95+, HLA-DR+ were determined. The method of factor analysis was used to identify latent factors in the structure of immune status parameters. The classification of the subjects into groups with similar changes in a number of the considered indicators was performed using cluster analysis by the k-means method. Results: The clustering results showed that the state of the adaptive immune response of the subjects is characterized by 3 variants (in the North-Western) and 2 variants (Mountain-Southern) regions. Results. In the Northerners, the predominance of cell-mediated reactions associated with high functional activity of CD71+, HLA-DR+ cells was revealed, with factor 1 accounting for 40,98% of the total variance of signs, factor 2 accounting for 22,14%, and factor 3 — 12,95%, with a total share of the accumulated variance of signs of 76,07%. In the inhabitants of the Mountain-Southern region, the share in the total variance of signs is significantly less and in the total share of accumulated Output. The most significant immunological indicators in the development and formation of an adaptive immune response, regardless of the region of residence, are the levels of antigens of the main histocompatibility complex class II HLA-DR+ and activated T-lymphocytes with the transferrin receptor CD71+.

**Keywords:** Cluster analysis, factor analysis, adaptive immune response, north-west, mountain-southern region, functional activity of lymphocytes. The variance is only 61,94% against the background of low activity of CD71+, HLA-DR+

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Tatyana B. Sergeeva

Tanya--86@mail.ru

Received 02.02.2023r

For citation:

Shchegoleva L.S., Kabbani M.S., Sergeeva T.B., Shashkova E.Yu., Philippova O.E. Study of immune homeostasis in residents of the North-Western and Mountain-Southern regions. [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2023, Vol. 20, no. 1-2, pp. 40–52. DOI: 10.22138/2500-0918-2023-20-1-40-52 (In Russ)

### REFERENCES

1. Dushkova D.O. Medical-geographical analysis of the territory: research experience in the European North of Russia. Hygiene and Sanitation. 2013. No. 2. pp. 91-94. (in Russ)

2. Trubina M.A., Khasso L.A., Dyachko Zh.K. Methods of bioclimatic assessment of the North-West region of Russia. Scientific Notes of the Russian Hydrometeorological University No. 13. Scientific and theoretical journal. -St. Petersburg: ed. RSHU, 2010. pp. 121-137. (in Russ)
3. Fedorov A.I. Shchegoleva L.S. Immunological reactivity of the working population of Yakutia Publishing house: LAP LAMBERT Academic Publishing ist ein Impint der. AV Akademikerverlang GmbH & Co.KG, Deutschland, 2013 p. 165. (in Russ)
4. Bashkatova Yu. V. General characteristics of the functional systems of the human body in the conditions of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Yugra. Yu.V. Bashkatova, V.A. Karpin. Human Ecology. 2014. No. 5. pp. 9-16. (in Russ) doi.org/10.17816/humeco17234
5. Vyazitsky P. O. Influence of mountain conditions on the immunological resistance of the organism of young people. O.P. Vyazitsky, V.P. Tovkan, G.V. Litvinenko, A.M. Sexual. Military Medical Journal. 1984. No. 9. pp. 31-33. (in Russ)
6. Luz C. B., Ornaghi A. P., Cerutti M. G., Engroff, P., Pestana L. R., Gomes da Silva F. I., Bauer M. E.. The Inverted CD4:CD8 ratio is associated with cytomegalovirus, poor cognitive and functional states in older adults. Neuroimmunomodulation. 2014. No. 21(4). pp. 206–212. DOI: 10.1159/000356827
7. Oliver S. J., Macdonald J. H., Harper Smith A. D., Lawley J. S., Gallagher C. A., Di Felice U., Walsh N. P. High altitude impairs in vivo immunity in humans. High Altitude Medicine & Biology. 2013. No. 14 (2). pp. 144-149. DOI: 10.1089/ham.2012.1070
8. Dobrodeeva L.K., Shtaborov V.A. et al. The activity of immune reactions depending on the nature of nutrition and the state of the organs of the gastrointestinal tract. Ekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. 2018. pp. 147-148. (in Russ)
9. Dobrodeeva LK, Patrakeeva VP. Influence of migratory and proliferative processes of lymphocytes on the state of the immune background of a person living in high latitudes. Yekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. 2018. P. 203. (in Russ)
10. Dobrodeeva L.K. State of the immune system during aging. L.K. Dobrodeeva, E.V. Sergeeva. Yekaterinburg: RIO UB RAN. 2014. P. 136. (in Russ)
11. Federal districts of Russia. Regional Economics team of authors ; ed. V. G. Glushkova and Yu. A. Simagin. 3rd ed., revised. and additional - M. : KNORUS. 2013. P. 360. (in Russ)
12. Nenenko N. D. Features of the immune status of the indigenous and alien population of the Khanty-Mansi Autonomous Okrug-Yugr. International Journal of Applied and Fundamental Research. 2015. No. 12(9). pp. 1644-1645. (in Russ)
13. Soburov K. A. Immune status and oxidative homeostasis under the influence of high mountain factors in combination with selenium deficiency. K.A. Soburov, A.A. Vishnevsky, N.B. Tyumonbaeva, I.A. Abramova, A.A. Kazybekova and others. Izvestiya vuzov (Kyrgyzstan). 2014. No. 1. pp. 50-53. (in Russ)
14. Karyakina O. E. Possibilities of multivariate statistical analysis in processing the results of immunological examinations in patients with allergies. Bulletin of the Ural medical academic science. 2018. Vol. 15. No. 2. pp. 256–263. DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-2-256-263. (in Russ)
15. RF patent 2753693 Method for detecting increased cell-mediated cytotoxicity of lymphocytes in people in the Arctic. Shashkova E. Yu., Filippova O. E., Morozova O. S., Shchegoleva L. S.; Appl. 07/17/2020. Published 08/19/2021. Bull. No. 23. (in Russ)
16. Patent RF 2757754 Method for assessing the adaptability of the immune system by the level of human lymphoproliferation in the Arctic. Sergeeva T. B., Filippova O. E., Shashkova E. Yu., Shchegoleva L. S., Kabbani M. S.; Appl. 07/17/2020. Published 10/21/2021. Bull. No. 30. (in Russ)
17. Patent RF 2757749 Method for predicting the reduction of the reserve capacity of immune homeostasis in people with experience of living and working in the Arctic for more than 10 years. Filippova O. E., Popovskaya E. V., Shashkova E. Yu., Shchegolev V. E., Shchegoleva L. FROM.; Appl. 07/17/2020. Published 10/21/2021. Bull. No. 30. (in Russ)
18. Patent RF 2687067 Method for early prediction of cardiovascular pathology in men working on a rotational basis in the Arctic region. Shchegoleva L.S., Nekrasova M.V., Filippova O.E., Bobrov V.A.; Appl. 05/30/2017. Published 05/07/2019. Bull. No. 13. (in Russ)
19. Filippova O.E., Shashkova E.Yu., Shchegoleva L.S. The ratio of cytotoxic lymphocytes and prolactin in women of the Arkhangelsk and Murmansk regions in the process of physiological regulation of

the adaptive immune response. Human Ecology. 2019. No. 4. pp.25-30. (in Russ) doi.org/10.33396/1728-0869-2019-4-25-30

20. Shchegoleva L.S. Immune status of women of the Polar region of different age groups with a high content of prolactin. L.S. Shchegoleva, M.S. Tumanova, E.Yu. Shashkova, O.E. Filippova. Russian Journal of Immunology. 2014. Vol. 8(17). No. 2(1). pp. 178-180. (in Russ)

21. Shchegoleva L.S. Peculiarities of immunological activity of peripheral blood in persons of different age groups of the circumpolar region. L.S. Shchegoleva, T.B. Sergeeva, E.Yu. Shashkova, O.E. Filippova, E.V. Popovskaya. Human Ecology. 2016. No. 8. pp.15-20. (in Russ)

#### Authors

Lyubov S. Shchegoleva

N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences

Doctor of Biological Sciences, Professor

Chief Researcher, Head of the Department laboratory of Physiology of Immunocompetent cells

Shchegoleva60@mail.ru

Arkhangelsk, Russian Federation

Mohammad S. Kabbani

N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences

Researcher at the Laboratory of Immunocompetent Cell Physiology

Northern (Arctic) Federal University named after M.V. Lomonosov

sohibmsk@hotmail.ru

Arkhangelsk, Russian Federation

Tatyana B. Sergeeva

N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences

Candidate of biological sciences

Researcher of the Laboratory of Physiology of Immunocompetent Cells Physiology

tanya--86@mail.ru

Arkhangelsk, Russian Federation

Elizaveta Yu. Shashkova

N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences

Candidate of biological sciences

Researcher at the Laboratory of Immunocompetent Cell Physiology

eli1255@yandex.ru

Arkhangelsk, Russian Federation

Oksana E. Philippova

N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences

Candidate of biological sciences

Researcher, Laboratory of Immunocompetent Cell Physiology

oxana\_filippova\_85@mail.ru

Arkhangelsk, Russian Federation