

УДК [612.017.1.064:613.11](470.1/.2)

АДАПТИВНЫЙ ИММУННЫЙ СТАТУС У ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ РАЗЛИЧНЫХ СОЦИАЛЬНО-ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ГРУПП ЖИТЕЛЕЙ ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

© 2017 г. **Л. С. Щёголева, О. Е. Сидоровская, Е. Ю. Шашкова, М. В. Некрасова, С. Н. Балашова**

Институт физиологии природных адаптаций Федерального исследовательского центра комплексного изучения Арктики Российской академии наук, г. Архангельск

Проведен анализ иммунного статуса с определением клеточного иммунитета (CD3⁺, CD4⁺, CD5⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD95⁺, HLA-DR⁺) и фагоцитарной активности у 356 мужчин в возрасте 20–40 лет разных социально-профессиональных групп (ведущие кочевой, оседлый образ жизни в тундре; работающие разновахтовым методом в северных морях (16 и 256 суток); офисные работники Соломбальского целлюлозно-бумажного комбината, не занятые во вредном производстве; офисные работники мегаполиса – г. Москва). Выявлено, что наиболее частым дефектом иммунной защиты является низкий уровень активных фагоцитов и дефицит содержания зрелых Т-лимфоцитов в периферической крови среди кочевых жителей Арктики и лиц, работающих короткой вахтой в северных морях. Доказано, что под воздействием экстремальных социально-профессиональных или эколого-климатических факторов у мужчин 20–40 лет регистрируется повышение содержания лейкоцитов нейтрофильного ряда, клеток-активаторов В-лимфоцитов (HLA-DR⁺), что свидетельствует о напряжении гуморального звена адаптивного иммунитета. Установлено, что в условиях воздействия на организм человека комплекса различных неблагоприятных факторов меняющейся среды у всех обследуемых лиц развивается однотипная реакция повышения уровней клеточно-опосредованной цитотоксичности (CD8⁺, CD16⁺) на фоне дефицита фагоцитарной защиты, что снижает резервные возможности регуляции с риском формирования функциональной недостаточности Т-лимфоцитов и развитием вторичных экологически зависимых иммунных дисбалансов.

Ключевые слова: адаптивный иммунитет, экстремальные профессиональные условия, работа вахтовым методом, кочевой, оседлый образ жизни человека, Север

THE ADAPTIVE IMMUNE STATUS IN REPRESENTATIVES OF VARIOUS SOCIAL AND PROFESSIONAL GROUPS OF INHABITANTS OF THE EUROPEAN NORTH OF THE RUSSIAN FEDERATION

L. S. Shchegoleva, O. E. Sidorovskaya, E. Yu. Shashkova, M. V. Nekrasova, S. N. Balashova

Federal state budgetary institution of science Institute of physiology of natural adaptations of the Federal research center of complex studying of the Arctic of the Russian Academy of Sciences, Arkhangelsk, Russia

The analysis of the immune status with definition of cellular immunity (CD3⁺, CD4⁺, CD5⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD95⁺, HLA-DR⁺) and phagocytary activity has been carried out in 356 men at the age of 20–40 years of the different social and professional groups (leading a nomadic, settled life in the tundra; working on a rotational basis in the North Sea (16 and 256 days); office employees of the Solombala pulp and paper mill (PPM) not occupied in harmful production; office workers of the megalopolis Moscow). It has been revealed that the most frequent defect of immune protection was a low level of active phagocytes and deficiency of maintenance of mature T-lymphocytes in peripheral blood among nomadic inhabitants of the Arctic and persons working short watch in the North Sea. It has been proved that under the influence of extreme social and professional or ecologo-climatic factors in men of 20–40 years increase of neutrophils, sells-activators of B-lymphocytes (HLA-DR⁺) was registered that testified to tension of a humoral component of adaptive immune system. It has been stated that in the conditions of impact on a human body with a complex of various adverse factors of changing environment in all surveyed the same reaction of increase in levels of the cellular cytotoxicity (CD8⁺, CD16⁺) associated with deficiency of phagocytic protection developed that reduced spare capacities of regulation with risk of formation of T-lymphocytes functional insufficiency and development of secondary ecologically dependent immune imbalances.

Keywords: Adaptive immune system, extreme professional conditions, rotation based work, nomadic, settled way of life, the North

Библиографическая ссылка:

Щёголева Л. С., Сидоровская О. Е., Шашкова Е. Ю., Некрасова М. В., Балашова С. Н. Адаптивный иммунный статус у представителей различных социально-профессиональных групп жителей Европейского Севера Российской Федерации // Экология человека. 2017. № 9. С. 46–51.

Shchegoleva L. S., Sidorovskaya O. E., Shashkova E. Yu., Nekrasova M. V., Balashova S. N. The Adaptive Immune Status in Representatives of Various Social and Professional Groups of Inhabitants of the European North of the Russian Federation. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2017, 9, pp. 46–51.

Север и Арктика — один из важнейших стратегических регионов в мировом контексте в целом [4]. В настоящее время, когда северные и арктические территории вновь находятся под пристальным вниманием мирового сообщества, следует обратить особое внимание на главную составляющую, обеспечивающую успех в реализации самых грандиозных планов, — человеческий ресурс, который определяется состоянием здоровья людей и долгосрочным прогнозом соответствия здоровья выполнению профессиональных требований [1, 5]. Обширная, труднодоступная и недостаточно исследованная территория Арктического бассейна предъявляет особые требования к состоянию здоровья лиц, обслуживающих участки работы разнотипным методом [2, 6, 9], трудящихся на целлюлозно-производстве, ведущих кочевой и оседлый образ жизни [11]. Между тем проживание в урбанизированной среде (г. Москва) [10] обуславливает для человека достаточно высокое напряжение затрудненной достижимостью зон отдыха, возросшей плотностью застройки, чрезмерно быстрым темпом жизни; повышенной частотой социальных контактов и другим [16]. Неадекватное функционирование иммунной системы на Крайнем Севере, связанное с действием на организм комплекса биоклиматических факторов большой силы, способствует проявлению скрытых дефектов в регуляции иммунного гомеостаза, создает угрозу срыва адаптационного процесса [3, 7, 13, 14], определяет склонность к переходу острых воспалительных процессов в хронические.

Представляло интерес выявить особенности физиологического адаптивного иммунного ответа у лиц разных социально-профессиональных групп.

Методы

Проведен анализ иммунного статуса с определением клеточного иммунитета ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD5^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD95^+$, $HLA-DR^+$), фагоцитарной активности и интенсивности нейтрофилов у 356 мужчин в возрасте 20–40 лет: 30 человек, ведущих кочевой образ жизни, и 42 человека оседлого образа жизни, п. Несь, Ненецкий автономный округ; 68 мужчин, работающих вахтовым методом в Архангельском районе гидрографической службы Северного флота РФ (42 человека, работающих короткой вахтой (16 суток), и 26 человек, работающих длинной вахтой (256 суток); 64 работника Соломбальского целлюлозно-бумажного комбината (СЦБК), не занятых во вредном производстве, г. Архангельск; 152 офисных работника, г. Москва. Использован авторский способ выявления Т-хелперного дефицита у людей в условиях Арктики (Патент на изобретение № 2614702 от 28 марта 2017 г.) [8].

Для анализа использовали периферическую венозную кровь. Фенотипирование лимфоцитов проводили с использованием непрямой иммунопероксидазной реакции с применением моноклональных антител (НПЦ «МедБиоСпектр»; ООО «Сорбент», г. Мо-

сква) на препаратах лимфоцитов типа «высушенная капля». Использован микроскоп Nikon Eclipse 50i при иммерсионном увеличении объектива $\times 90$ и окуляра $\times 7$ с подсчетом 100 клеток на клавишных лабораторных счетчиках. Результаты статистически обработаны с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel и Statistica 6.0. Проверку нормальности распределения количественных показателей осуществляли при помощи критерия Шапиро — Уилка. Данные исследования представлены в виде их средних значений и средней ошибки ($M \pm m$). Статистическую значимость различий между выборками выявляли при помощи t-критерия Стьюдента и с использованием непараметрических методов Крускала — Уоллиса и Манна — Уитни. Различия сравниваемых показателей принимались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$ – $0,001$. 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 от 1964 г. с изменениями и дополнениями на 2008 г.).

Результаты

Проведенное комплексное иммунологическое исследование показало, что общее количество нейтрофилов у оседлых жителей п. Несь ($2,77 \pm 0,28$) $\cdot 10^9$ кл/л и у оленеводов ($2,76 \pm 0,41$) $\cdot 10^9$ кл/л в среднем невелико, в то же время дефицит нейтрофильного ряда составляет 19,74 и 23,17 % соответственно, $p < 0,01$. Аналогичные данные получены относительно лиц, работающих в северных морях вахтовым методом: ($2,90 \pm 0,07$) $\cdot 10^9$ кл/л у коротковахтовиков и ($2,17 \pm 0,02$) $\cdot 10^9$ кл/л у длинновахтовиков.

Обращает на себя внимание тот факт, что у офисных работников мегаполиса и у мужчин, трудящихся на СЦБК, среднее содержание нейтрофилов значительно выше по сравнению с оленеводами (кочевыми и оседлыми) и гидрографами, работающими разнотипным методом в условиях Арктики, и составляет в среднем ($3,36 \pm 0,03$) и ($3,19 \pm 0,04$) $\cdot 10^9$ кл/л соответственно.

Известно, что интенсивность фагоцитоза на Севере очень высока. Как правило, фагоцитарное число составляет 1–8 [11, 15, 17] при относительно невысоких уровнях активных фагоцитов. По нашим данным, фагоцитарное число составило в среднем у обследуемых лиц $8,08 \pm 0,34$; количество активных фагоцитов — в среднем ($57,08 \pm 1,03$) %. Интересно отметить, что снижение % активных фагоцитов зафиксировано практически у трети (27,68 %) обследуемых людей, соответственно 24,59; 30,77; 27,14; 26,05; 29,18 и 30,01 %, $p < 0,001$. Кроме того, при проведении корреляционного анализа выявили только отрицательные значимо слабые взаимосвязи между долей активных фагоцитов и ростом концентрации

Физиологическое соотношение иммунокомпетентных клеток ($\cdot 10^9$ кл/л) в адаптивном иммунном ответе у лиц различных социально-профессиональных групп ($M \pm m$)

Группа	N	CD3 ⁺	CD5 ⁺	CD8 ⁺	CD16 ⁺	CD95 ⁺	HLA-DR ⁺
Кочевые п. Несь	30	0,50±0,09***	0,45±0,09	0,51±0,10***	0,48±0,06	0,51±0,11	0,49±0,10
Оседлые п. Несь	42	0,42±0,05	0,62±0,06***	0,41±0,05	0,59±0,07***	0,56±0,06***	0,45±0,05
Коротковахтовики	42	0,47±0,04	0,47±0,05	0,50±0,04	0,42±0,04	0,46±0,07	0,43±0,04
Длинновахтовики	26	0,54±0,02***	0,49±0,03	0,51±0,03***	0,43±0,03	0,49±0,03	0,49±0,03
Офисные работники мегаполиса	152	1,06±0,04***	1,17±0,04***	0,49±0,01	0,45±0,01	0,61±0,19***	0,54±0,01
Офисные работники СЦБК	64	0,26±0,03	0,27±0,03	0,26±0,02	0,26±0,03	0,29±0,03	0,39±0,04

Примечание. *** — $p < 0,001$ при сравнении группы офисных работников СЦБК с другими обследуемыми группами.

зрелых функционально активных клеток (CD3⁺), активированных В-клеток (HLA-DR⁺), цитотоксичностью (CD8⁺) ($r = -0,03...-0,01$).

Важно отметить, что фагоцитарное число у контингента обследуемых лиц выявлено на уровне средних статистических физиологических норм у кочевых и оседлых лиц, а также лиц, работающих длинной вахтой на маяках приарктического региона (соответственно $5,10 \pm 0,38$ и $5,31 \pm 0,34$; $p < 0,001$) (таблица), напротив, у мужчин, работающих коротковахтовым методом (16 суток, каботажные рейсы), офисных работников мегаполиса и работников СЦБК указанный показатель регистрировался от 8,2 до 11,17 соответственно, что указывает на отсутствие компенсации фактически у 30 % людей с низкой фагоцитарной активностью.

Детальное изучение особенностей иммунного ответа у каждого человека с низкой фагоцитарной активностью и немногочисленными слабыми корреляционными взаимосвязями (зрелой Т-клеточной популяцией CD3⁺ и общей популяцией Т-лимфоцитов CD5⁺; $r = -0,03...-0,04$; $p = 0,048$) выявило, что у всех указанных лиц зафиксированы крайне высокие значения уровней лимфопролиферации (CD10⁺) — $(0,55 \pm 0,05) \cdot 10^9$ кл/л, супрессии (CD8⁺) — $(0,49-0,51 \pm 0,07) \cdot 10^9$ кл/л, киллерной активности (CD16⁺) — $(0,45-0,48 \pm 0,07) \cdot 10^9$ кл/л, уровня апоптоза (CD95⁺) — $(0,46-0,51 \pm 0,06) \cdot 10^9$ кл/л ($r = 0,81$; $p < 0,001$).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что дефект фагоцитарной активности (преиммунные реакции) предопределяет в дальнейшем активированное состояние Т-клеточного звена и вызывает напряжение В-клеточного звена иммунитета, увеличивая цитотоксическую активность, рост рецепторов на иммунокомпетентных клетках к апоптозу. Выявлена важная особенность, что у всех лиц с высоким (9,87 %) содержанием клеток HLA-DR⁺ отмечалась крайне низкая (38–42 %) фагоцитарная активность без компенсации увеличением фагоцитарного числа (3,5–4).

Таким образом, у 30 % обследуемых лиц выявлена недостаточность процессов фагоцитоза без компенсации. У лиц с самой низкой (38–42 %) фагоцитарной активностью зарегистрированы самые высокие значения клеток CD8⁺, CD16⁺, HLA-DR⁺ и CD95⁺. У 53,41 % обследуемых лиц, $p < 0,001$, состояние

гуморального звена иммунитета характеризуется как напряженное: повышенное содержание лимфоцитов с рецепторами к HLA-DR⁺ ($0,54 \pm 0,06$) $\cdot 10^9$ кл/л.

Изучая лейкоциты нейтрофильного ряда, установили, что и у кочевых ($2,76 \pm 0,41$) $\cdot 10^9$ кл/л, и у оседлых мужчин ($2,77 \pm 0,28$) $\cdot 10^9$ кл/л в среднем дефицит сегментоядерных нейтрофилов встречался в 4 раза чаще, чем повышенные его значения (23,08 %; $p = 0,007$): только у 5,49 % обследуемых были зафиксированы повышенные уровни концентрации сегментоядерных нейтрофилов независимо от образа жизни.

Аналогичные данные получены относительно мужчин, работающих разными по длительности вахтами в северных морях, — $(2,90 \pm 0,07)$ и $(2,17 \pm 0,02) \cdot 10^9$ кл/л соответственно.

Следует отметить, что у офисных работников как мегаполиса (г. Москва), так и СЦБК (г. Архангельск) картина нейтрофильного ряда совершенно иная. Так, среднее содержание сегментоядерных нейтрофилов составило соответственно $(3,36 \pm 0,03)$ и $(3,19 \pm 0,04) \cdot 10^9$ кл/л. При этом повышенные значения концентрации нейтрофилов встречались в 11,87 и 13,14 % случаев, что в 2 раза чаще, чем у кочевых и оседлых мужчин Арктики.

Детальный анализ рецепторной активности иммунокомпетентных клеток показал: содержание лимфоцитов с рецепторами к CD3⁺ составляет в среднем $(0,66 \pm 0,05) \cdot 10^9$ кл/л, при этом крайне низкие концентрации выявлены у офисных работников СЦБК ($0,26 \pm 0,03$) $\cdot 10^9$ кл/л, а самые высокие — у офисных работников мегаполиса ($1,06 \pm 0,04$) $\cdot 10^9$ кл/л (см. таблицу). Следует отметить, что у мужчин, ведущих кочевой образ жизни, оседлых северян и мужчин, работающих разновахтовым методом на севере, указанный показатель довольно мал и находится ниже физиологической границы общепринятых норм.

Среднее содержание всех Т-клеток (CD5⁺) невелико и аналогично предыдущему показателю. Учитывая, что концентрация Т-клеток с рецепторами к CD5⁺ незначительно больше, чем содержание CD3⁺, только у оседлых северян и офисных работников мегаполиса ($p < 0,001$), что не все Т-лимфоциты обладают сорбционной активностью, а также учитывая соотношение концентраций указанных клеток у обследуемых лиц, следует признать, что адаптивный иммунный

ответ реализуется через резкое снижение уровня всех Т-лимфоцитов у 95,66 % обследуемых за счет дефицита зрелых форм CD3⁺ ($r = 0,85$; $p < 0,001$).

Среднее содержание супрессоров/киллеров CD8⁺ повышено ($>0,40 \pm 0,05$) и регистрируется за верхним пределом общепринятых физиологических норм у 61,92 % обследуемых за исключением группы работников ЦБК, не связанных с вредным производством.

Уровень содержания Т-клеток естественных киллеров CD16⁺ в среднем у обследуемых лиц составляет $(0,42 \pm 0,07) \cdot 10^9$ кл/л, что превышает известные физиологические пределы $(0,20-0,40 \cdot 10^9$ кл/л [11]). Высокий уровень корреляционной взаимосвязи между указанными параметрами ($r = 0,78-0,81$), а также высокий удельный вес клеток CD16⁺ и CD8⁺ во всем дифференцированном пуле CD3⁺ свидетельствует о выраженной иммуносупрессии и клеточно-опосредованной цитотоксичности 96,15 % обследуемых лиц трудоспособного возраста на фоне общего дефицита Т-клеточного звена. Следует предположить, что зрелые функционально активные клетки с фенотипом CD3⁺ представлены в основном цитотоксическими лимфоидными популяциями. Наличие выраженного дефицита общей популяции Т-клеток и высокой клеточно-опосредованной цитотоксичности ассоциируется с сокращением резервных возможностей иммунного гомеостаза с последующим развитием вторичных экологически зависимых иммунодефицитов.

Средний уровень содержания Т-лимфоцитов с рецептором к апоптозу CD95⁺ составляет $(0,45 \pm 0,06) \cdot 10^9$ кл/л, $p = 0,008$. Так, в наших исследованиях высокая концентрация клеток CD95⁺ зарегистрирована в среднем у 56,15 % мужчин. Результаты корреляционного анализа показали наличие крайне жестких связей между уровнями содержания лимфоидных клеток (CD95⁺) и цитотоксическими лимфоидными популяциями CD8⁺ и CD16⁺, соответственно $r = 0,72$; $r = 0,82$ ($p < 0,001$). Наличие большого числа сильных корреляций у обследуемых лиц между вышеуказанными фенотипами свидетельствует, на наш взгляд, о выраженной регуляторной роли процессов апоптоза в формировании адекватного иммунного ответа организма человека в условиях повышенной цитотоксичности.

Рецепторы к антигенам главного комплекса гистосовместимости II класса HLA-DR⁺ экспрессируется в основном на В-клетках и свидетельствует о напряжении в гуморальном звене иммунитета. В среднем у 93,24 % обследуемых лиц концентрация указанного показателя зафиксирована на верхней границе физиологических пределов его содержания $(0,50 \pm 0,09) \cdot 10^9$ кл/л, за исключением офисных работников мегаполиса, где она превышала соответствующую норму $(0,54 \pm 0,01) \cdot 10^9$ кл/л. В наших исследованиях данная закономерность подтверждается корреляционным анализом, где коэффициент корреляции (r) составил для клеток с антигенными детерминантами

HLA-DR⁺/CD95⁺ $r = 0,80$, ($p < 0,001$); HLA-DR⁺/CD5⁺ — $r = 0,76$; $p < 0,001$. Повышенное содержание лейкоцитов нейтрофильного ряда, а также клеток-активаторов В-лимфоцитов с рецепторами к антигенам гистосовместимости класса II (HLA-DR⁺) подтверждают активированное и даже напряженное состояние адаптивного гуморального иммунитета у мужчин разных профессиональных групп.

Обсуждение результатов

Особенностью адаптивного иммунитета является низкая фагоцитарная активность нейтрофилов у мужчин, проживающих в условиях неблагоприятной климатозоологической среды, лиц экстремальных профессий, ассоциируется с увеличением активности апоптоза с $(0,29 \pm 0,03)$ до $(0,61 \pm 0,19) \cdot 10^9$ кл/л и сопряжена с нарастанием фагоцитарного числа с 5,10 до 11,17. Установлено, что уровень апоптоза у обследуемых лиц не оказывает влияния на активность фагоцитоза, но снижает интенсивность фагоцитарной реакции ($r = 0,88$; $p < 0,001$).

У обследуемых лиц повышенная концентрация клеток программируемой гибели (CD95⁺) сопряжена со снижением концентрации HLADR II, участвующих в презентации экзогенных антигенов, в первую очередь у лиц, ведущих кочевой образ жизни $(0,51 \pm 0,11)$ и $(0,49 \pm 0,10) \cdot 10^9$ кл/л, и у офисных работников мегаполиса $(0,61 \pm 0,19)$ и $(0,54 \pm 0,01) \cdot 10^9$ кл/л; менее выражена разница между указанными показателями у лиц, работающих разновахтовым методом — коротковахтовиков и длинновахтовиков соответственно $(0,46 \pm 0,07)$ и $(0,43 \pm 0,10) \cdot 10^9$ кл/л. Иными словами, в экстремальных условиях меняющейся среды у человека апоптоз снижает экспрессию рецепторов к главному комплексу гистосовместимости класса II на лимфоцитах. Доли клеток, меченных к апоптозу, от общего содержания Т-лимфоцитов (CD5⁺) не отличаются в зависимости от места жительства обследуемых лиц, составляя в среднем $(50,13 \pm 1,46)$ % (соответственно $(52,14 \pm 2,13)$ и $(48,11 \pm 2,87)$ % у жителей Москвы и Архангельска); выявленная прямая взаимосвязь между клетками CD95⁺, CD8⁺ и CD16⁺ ($r = 0,5$; $0,73$ и $0,66$) отражает состояние внутрисистемной регуляции адаптивного иммунитета через клеточно-опосредованную цитотоксичность и апоптоз. Относительное содержание дифференцированных CD8⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов значительно выше у кочующих оленеводов $(0,51 \pm 0,10) \cdot 10^9$ кл/л по сравнению с оседлыми северянами $(0,41 \pm 0,05) \cdot 10^9$ кл/л, офисными работниками мегаполиса $(0,49 \pm 0,01) \cdot 10^9$ кл/л и ЦБК $(0,26 \pm 0,02) \cdot 10^9$ кл/л, установлена прямая корреляция удельного веса содержания цитотоксических лимфоцитов и натуральных киллеров ($r = 0,55-0,73$). Полученные в исследовании результаты позволяют утверждать, что в условиях воздействия на организм человека комплекса разных неблагоприятных факторов меняющейся среды (мегаполис средней

полосы и Арктика) развивается практически однотипная реакция повышения фоновых уровней антителозависимых, клеточно-опосредованных реакций адаптивного иммунитета, что сокращает резервные возможности регуляции с риском формирования функциональной недостаточности Т-лимфоцитов, дисиммуноглобулинемии и дефицита фагоцитарной защиты с последующим формированием экологически зависимого вторичного иммунодефицита.

Работа поддержана грантами: № 12-У-4-1021 УрО РАН; № 12-4-5-025-АРКТИКА УрО РАН; № 15-3-4-46 УрО РАН; № 0409-2014-0217, № гос. регистрации АААА-А15-115122810184-6, патент RU 2 614 702 C1

Список литературы

1. Агаджанян Н. А., Ермакова Н. В. Экологический портрет человека на Севере. М.: КРУК, 1997. 208 с.
2. Гудков А. Б., Теддер Ю. Р., Дёгтева Г. Н. Некоторые особенности физиологических реакций организма рабочих при экспедиционно-вахтовом методе организации труда в Заполярье // Физиология человека. 1996. Т. 22, № 4. С. 137–142.
3. Добродеева Л. К., Филиппова О. Е., Балашова С. Н. Соотношение содержания иммунокомпетентных клеток в регуляции иммунного статуса человека, проживающего на Севере // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2014. № 2 (48). С. 132–134.
4. Журавлёв П. С., Зарецкая О. В., Подоплёкин А. О., Репневский А. В., Тамицкий А. М. Арктика в системе международного сотрудничества и соперничества / Северный (Арктический) федеральный университет им. М. В. Ломоносова; Архангельский научный центр Уральского отделения РАН. Архангельск, 2015. 168 с.
5. Мосягин И. Г., Попов А. М., Чирков Д. В. Морская доктрина России — в приоритете человек // Морская медицина. 2015. Т. 1, № 3. С. 5–12.
6. Некрасова М. В., Шашкова Е. Ю., Поповская Е. В. Адаптивные иммуно-гормональные реакции у мужчин в экстремальных климатических и профессиональных условиях Севера // Российский иммунологический журнал. 2016. Т. 10 (19), № 2 (1). С. 29–31.
7. Оперман Дж., Корсмайер С. Дж. Т. Роль апоптоза в период становления иммунной системы и при развертывании иммунного ответа // Аллергология и иммунология. 2006. Т. 7, № 4. С. 464–470.
8. Пат. 2614702 Российская Федерация, МПК GOIN 33/53. Способы быстрого выявления риска Т-хелперного дефицита у людей в условиях Арктики / Л. С. Щёголева, Т. Б. Сергеева, О. Е. Филиппова, Е. Ю. Шашкова; ФГБУН ФИЦКИА РАН. № 2016118957; заяв. 16.05.2016; опубл. 28.03.2017. Бюл. № 10.
9. Сарычев А. С., Гудков А. Б., Попова О. Н., Ивченко Е. В., Беляев В. Р. Характеристика компенсаторно-приспособительных реакций внешнего дыхания у нефтяников в динамике экспедиционно-вахтового режима труда в Заполярье // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2011. № 3 (35). С. 163–166.
10. Филиппова О. Е. Соотношение фенотипов лимфоцитов периферической крови у людей в процессе физиологической регуляции иммунного ответа: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Архангельск, 2015. 18 с.
11. Штабров В. А. Соотношение общих и местных реакций иммунной защиты у жителей Севера: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Архангельск, 2009. 17 с.

12. Щёголева Л. С., Сергеева Т. Б., Шашкова Е. Ю., Филиппова О. Е., Поповская Е. В. Особенность иммунологической активности периферической крови у лиц разных возрастных групп приполярного региона // Экология человека. 2016. № 8. С. 15–20.

13. Cantor H., Gershon R. K. Immunological circuits: Cellular composition // Fed. Proc. 1979. Vol. 38. P. 2058–2066.

14. Farag S. S., Caligiuri M. A. Human Natural Killer Cell Development and Biology // Blood Rev. 2006. Vol. 20 (3). P. 123–137.

15. Mitchell R. A., Liao H., Chesney J. et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) sustains macrophage proinflammatory function by inhibiting p53: Regulatory role in the innate immune response // Proc Natl Acad Sci USA. 2002. Vol. 99. P. 345–350.

16. Preas H. L., Jubran A., Vandivier R. W. Effect of endotoxin on ventilation and breath variability: role of cyclooxygenase pathway // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. Vol. 164. P. 620.

17. Seligman H. A., Kovar J., Gelfand E. W. Lymphocyte proliferation is controlled by both iron availability and regulation of iron uptake pathways // Pathobiol. 1992. Vol. 60, N 1. P. 19–26.

References

1. Agadzhanyan N. A., Ermakova N. V. *Ekologicheskii portret cheloveka na Severe* [Environmental portrait of a man in the North]. Moscow, 1997, 208 p.
2. Gudkov A. B., Tedder Yu. R., Degteva G. N. Physiological Responses of shift-workers in polar regions. *Fiziologiya cheloveka* [Human Physiology], 1996, 22 (4), pp. 137-142. [in Russian]
3. Dobrodeeva L. K., Filippova O. E., Balashova S. N. Ratio of content of immunocompetent cells in regulation of the immune status of the person living in the north. *Vestnik Ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki* [Messenger of the Ural Medical Academic Science]. 2014, 2 (48), pp. 132-134. [in Russian]
4. Zhuravlev P. S., Zaretskaya O. V., Podoplekin A. O., Repnevskii A. V., Tamitskii A. M. *Arktika v sisteme mezhduнародного sotrudnichestva i sopernichestva* [The Arctic in system of the international cooperation and rivalry]. Arkhangelsk, 2015, 168 p.
5. Mosyagin I. G., Popov A. M., Chirkov D. V. The Navy doctrine of Russia: humans are the priority. *Morskaya meditsina* [Marine medicine]. 2015, 1 (3), pp. 5-12. [in Russian]
6. Nekrasova M. V., Shashkova E. Yu., Popovskaya E. V. Adaptive immuno-hormonal reactions at men in extreme climatic and professional conditions of the North. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal* [Russian immunological magazine]. 2016, 10 (19), 2 (1), pp. 29-31. [in Russian]
7. Opferman Dzh., Korsmaier S. Dzh. T. Role of an apoptoz during formation of immune system and at expansion of the immune answer. *Allergologiya i immunologiya* [Allergology and immunology]. 2006, 7 (4), pp. 464-470. [in Russian]
8. Patent RF no 2614702, 2017. *Sposoby bystrogo vyavleniya riska T-khelfernogo defitsita u lyudei v usloviyakh Arktiki* [Ways of quick identification of risk T-helpernogo of deficiency at people in the conditions of the Arctic]. L. S. Shchegoleva, T. B. Sergeeva, O. E. Filippova, E. Yu. Shashkova. Bul. no. 10.
9. Sarychev A. S., Gudkov A. B., Popova O. N., Ivchenko E. V., Beljaev V. R. Characteristics of compensatory-

adaptive reactions of external respiration at oil industry workers in dynamics expeditionary rotational team work in the Polar region. *Vestnik Rossiiskoi Voenno-meditsinskoi akademii* [Bulletin of Russian military-medicine academy]. 2011, 3 (35), pp. 163-166. [in Russian]

10. Filippova O. E. *Sootnoshenie fenotipov limfocitov perifericheskoy krovi u ljudej v processe fiziologicheskoy reguljacii immunnogo otveta (avtoref. kand. diss.)* [The ratio of phenotypes of peripheral blood lymphocytes of people in the physiological regulation of immune response. Author's Abstract of Kand. Diss.]. Arkhangelsk, 2015, p. 18.

11. Shtaborov V. A. *Sootnoshenie obshchikh i mestnykh reaktsii immunnoi zashchity u zhitelei Severa (avtoref. kand. diss.)* [Ratio of the general and local reactions of immune protection at inhabitants of the North. Author's Abstract of Kand. Diss.]. Arkhangelsk, 2009, p. 17.

12. Shchegoleva L. S., Sergeeva T. B., Shashkova E. Yu., Filippova O. E., Popovskaya E. V. A Feature of the Immunological Activity of Peripheral Blood in Individuals of Different Age Groups in the Circumpolar Region. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2016, 8, pp. 15-20. [in Russian]

13. Cantor H., Gershon R. K. Immunological circuits: Cellular composition. *Fed. Proc.* 1979, 38, pp. 2058-2066.

14. Farag S. S., Caligiuri M. A. Human Natural Killer

Cell Development and Biology. *Blood Rev.* 2006, 20 (3), pp. 123-137.

15. Mitchell R. A., Liao H., Chesney J. et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) sustains macrophage proinflammatory function by inhibiting p53: Regulatory role in the innate immune response. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002, 99, pp. 345-350.

16. Preas H. L., Jubran A., Vandivier R. W. Effect of endotoxin on ventilation and breath variability: role of cyclooxygenase pathway. *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001, 164, p. 620.

17. Seligman H. A., Kovar J., Gelfand E. W. Lymphocyte proliferation is controlled by both iron availability and regulation of iron uptake pathways. *Pathobiol.* 1992, 60 (1), pp. 19-26.

Контактная информация:

Щеголева Любовь Станиславовна — доктор биологических наук, профессор, зав. лабораторией физиологии иммунокомпетентных клеток Института физиологии природных адаптаций ФГБУН «Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики Российской академии наук»

Адрес: 163000, г. Архангельск, пр. Ломоносова, д. 249
E-mail: shchegoleva60@mail.ru