

УДК 612.017.1(470.1)

СООТНОШЕНИЕ ВНЕКЛЕТОЧНОГО ПУЛА РЕЦЕПТОРОВ И УРОВНЯ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ У ЛЮДЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ЗАПОЛЯРЬЯ

© 2015 г. А. В. Самодова, *О. Б. Цыпышева

Институт физиологии природных адаптаций Уральского отделения Российской академии наук, г. Архангельск
*Левозерская центральная районная больница, Мурманская обл., Левозерский р-он, пос. Ревда

В работе приводятся данные по изучению взаимосвязей активности иммунной реакции и накопления пула свободных молекул, участвующих в процессах клеточной кооперации, активизации иммунных клеток и их апоптозе у жителей пос. Ревда Мурманской области. Обследован 91 человек, 77 женщин и 14 мужчин, в возрасте от 21 до 55 лет. Для изучения соотношения уровней иммунной реакции и свободного пула рецепторов исходные значения в базе данных были разделены на выборки с низким и высоким содержанием мембранного и свободного лиганда селектина (L-селектин); свободного белка клеточной адгезии sCD324; трансферрина, свободного (sCD71) и мембранного (mCD71) рецептора к трансферрину; белка апоптоза sAPO-1/Fas и лиганда sFasL. У обследованных лиц установлены высокие концентрации IgA и IgM, обнаружены признаки торможения переключения синтеза антител IgM на IgG. Выявленная закономерность указывает на особую роль клеточного взаимодействия посредством L-селектина в реализации антителообразования IgE. Накопление свободного L-селектина происходило практически на всех этапах развития иммунной реакции, а также при повышении содержания раково-эмбрионального антигена, что объясняется активизацией реактивности процессов в слизистых барьерных органах. Не установлено влияния sCD71 на содержание mCD71, трансферрина, а также иммуноглобулинов, что, вероятнее всего, связано с повышением в 2 раза концентрации регуляторных Т-лимфоцитов. Накопление свободного пула рецепторов, участвующих в реакциях апоптоза иммунокомпетентных клеток, проявляется снижением активности апоптоза В-лимфоцитов, тем самым пролонгируя период антителообразования.

Ключевые слова: иммуноглобулины, циркулирующие иммунные комплексы, внеклеточный пул рецепторов, фенотипы лимфоцитов, Т- и В-лимфоциты

CORRELATION OF RECEPTORS' EXTRACELLULAR POOL AND IMMUNE RESPONSE LEVEL IN INDIVIDUALS LIVING IN ARCTIC CONDITIONS

A. V. Samodova, *O. B. Tsypysheva

Institute of Environmental Physiology, Ural Branch of Russian Academy of Sciences, Arkhangelsk;
*Lovozero Central District Hospital, Murmansk Region, Lovozero District, Village Revda, Russia

The paper has presented data on the study of a relationship of activity of the immune response and the accumulation of a pool of free molecules involved in the processes of cell cooperation, activation of immune cells and their apoptosis in villagers of Revda, the Lovozero District of the Murmansk Region. The study has involved 91 people, 77 women and 14 men aged from 21 to 55 years. In order to study correlation levels of the immune response and a free pool of receptors, the initial values in the database have been divided into samples with high and low contents of free and membrane-selectin ligand; free protein cell adhesion sCD324; transferrin-free and membrane transferrin receptors; apoptosis protein sAPO-1 / Fas ligand sFasL. In the examined patients, there have been found high concentrations of IgA and IgM, there have been detected signs of retardation of a switch in synthesis from antibodies IgM to IgG. The identified pattern indicates a special role of cellular interaction by way of L-selectin in realization of IgE antibody formation. Accumulation of free L-selectin occurred almost at all stages of the immune response development, as well as during the increase in the content of CEA, due to activation of process reactivity in the mucous barrier. There has not been established influence of free transferrin receptor (sCD71) on the content of the membrane receptor for transferrin (mCD71), transferrin, and immunoglobulins, was probably associated with 2-fold concentration of regulatory T-lymphocytes (SD45RA). Accumulation of the free pool of receptors involved in the reactions of apoptosis of the immune competent cells was manifested by decreased activity of B-lymphocytes apoptosis, thus prolonging the period of antibody formation.

Key words: immunoglobulins, circulating immune complexes, extracellular pool of receptors, phenotypes of lymphocytes, T-and B-lymphocytes.

Библиографическая ссылка:

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

Samodova A. V., Tsypysheva O. B. Correlation of Receptors' Extracellular Pool and Immune Response Level in Individuals Living in Arctic Conditions. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2015, 12, pp. 21-27.

Пос. Ревда Левозерского района Мурманской области (67°56'13" с. ш. и 34°33'33" в. д.) находится за полярным кругом в центральной части Кольского полуострова. Градообразующим предприятием поселка

является Левозерский горно-обогатительный комбинат, в состав которого входят подземные рудники «Карнасурт» и «Умбозеро». На руднике «Карнасурт» производится добыча и обогащение лопаритового кон-

центрата. Лопарит — минерал, являющийся сырьем для производства редкоземельных металлов, таких как тантал и ниобий [10].

В предыдущих работах нами было установлено, что увеличение концентраций внеклеточного пула в составе CD23, sFasL, ЦИК (IgG+IgM), ЦИК IgG у жителей арктических регионов взаимосвязано с относительно высоким уровнем активированности иммунного фона, напряжением регуляторных механизмов и дефицитом энергетических ресурсов иммунокомпетентных клеток [19].

Выявлено, что повышение концентраций свободных форм рецепторов к Fc-фрагменту CD23 и CD80 ассоциировано с увеличением уровней содержания сывороточных IgA и IgE, т. е. шеддинг рецепторов к Fc-фрагменту зависит от концентрации иммуноглобулинов в межклеточной среде IgE [2].

В связи с этим целью работы является выявление взаимосвязей активности иммунной реакции и накопления пула свободных молекул, участвующих в процессах клеточной кооперации, активизации иммунных клеток и их апоптозе у жителей пос. Ревда Мурманской области.

Методы

Обследован 91 житель поселка, 77 женщин и 14 мужчин, в возрасте от 21 до 55 лет.

Все исследования проводились с согласия волонтеров и в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований (2000).

Комплекс иммунологического исследования включал изучение гемограммы, фагоцитарной активности нейтрофильных лейкоцитов периферической крови. Изучены фенотипы лимфоцитов периферической крови (CD3+, CD4+, CD8+, CD10+, CD16+, CD19+, CD23+, CD25+, CD45RA+, CD56, L-селектин (CD62L+), CD71+, CD95+, HLA DR+) методом непрямой иммунопероксидазной реакции (реактивы ООО «Сорбент», г. Москва). Содержание IgA, IgM, IgG, IgE (Seramnum Diagnostica, Германия), РЭА (FujirebioDiagnostics, Inc. Швеция), трансферрина (DiaSys, Германия), свободного рецептора трансферрина sCD71 (sTiR), (Bender Medsystems, Австрия); sCD324 (Е-кадгерин, E-Cad), (Elisa Kit, Китай), sL-селектина (Bender Medsystems, Австрия), sApo-1/Fas (Bender Medsystems, Австрия), sFasL (Bender Medsystems, Австрия) изучали методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови. Реакцию оценивали с помощью фотометра Multiskan MS (Labsystems, Финляндия) и на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Evolis» фирмы «Bio-RAD» (Германия). Концентрацию циркулирующих иммунных комплексов определяли стандартным методом преципитации с использованием 3,5; 4,0; 7,5 % ПЭГ-6000. Содержание железа определяли на биохимическом анализаторе Stat Fax 1904+.

Для изучения соотношения уровней иммунной реакции и свободного пула рецепторов исходные значения

в базе данных были разделены на выборки с низким и высоким содержанием мембранного и свободного лиганда селектина (mL- и sL-селектин); свободного белка клеточной адгезии sCD324; трансферрина, свободного (sCD71) и мембранного (mCD71) рецептора к трансферрину; белка апоптоза sAPO-1/Fas и лиганда sFasL.

Математический и статистический анализ результатов исследования проводили на компьютере IBM/AT-Pentium 4 с использованием пакета прикладных программ «Microsoft Excel 2010» (США) и «Statistica 7.0» (StatSoft, США). По каждому из перечисленных показателей для различных групп соотношения содержания свободных и мембранных форм рецепторов были рассчитаны параметры описательной статистики (M — среднее арифметическое значение, σ — стандартное отклонение, m — стандартная ошибка среднего, Md — медиана, R — размах, W — коэффициент вариации, границы 95 % доверительного интервала). Проверка законов распределения значений иммунологических показателей выполнялась с использованием статистического критерия Пирсона. Проверка нулевой гипотезы о равенстве всех средних в исследуемых группах осуществлялась с использованием однофакторного дисперсионного анализа. В условиях неподчинения данных закону нормального распределения сравнение двух разных групп по количественным признакам проводилось с использованием непараметрического критерия Манна — Уитни. Критический уровень значимости (p) в данной работе принимался равным 0,05.

Результаты

У жителей заполярного поселка общее содержание лейкоцитов в средних результатах составило $(7,50 \pm 0,34) \times 10^9$ кл/л, превышение относительно нормы наблюдалось у 24,55 % обследованных лиц, относительная лейкопения регистрировалась у 11,82 %, а нейтропения в абсолютных значениях выявлена у 12,59 %. Фагоцитарная активность нейтрофилов в среднем составила $(53,70 \pm 1,25)$ %. Дефицит фагоцитарной защиты наблюдали в 48,44 % случаев; фагоцитарное число находилось в пределах нормы и в среднем составило $(5,61 \pm 0,13)$ шт.

Среднее содержание лимфоцитов в периферической крови составило $(2,41 \pm 0,14) \times 10^9$ кл/л, лимфоцитоз наблюдали у 23,78 %, а лимфопению — у 39,86 % обследованных. Среднее содержание эозинофилов и моноцитов находилось в пределах физиологических границ — в среднем $(0,20 \pm 0,02)$ и $(0,64 \pm 0,05) \times 10^9$ кл/л, превышение физиологических пределов установлено соответственно в 15,79 и 20,57 % случаев.

У подавляющего большинства (89,83 %) жителей Ревды зарегистрирован дефицит содержания зрелых Т-клеток (CD3+), средний уровень которых составил $(0,49 \pm 0,04) \times 10^9$ кл/л.

Обращает на себя внимание низкий уровень активированных Т-клеток: среднее содержание лимфоцитов с рецептором к IL-2 составило $(0,48 \pm 0,04) \times 10^9$ кл/л, повышенных концентраций не выявлено, а в 86,44 % случаев отмечали дефицит данных клеток. Среднее

содержание Т-лимфоцитов с рецептором к трансферрину ($0,50 \pm 0,04$) $\times 10^9$ кл/л, и в 51,35 % случаев регистрировали низкие значения, лишь у 18,92 % обследованных уровень данного фенотипа достигал $1,0 \times 10^9$ кл/л. У 87,18 % лиц выявлен дефицит содержания лимфоцитов с антигенами Главного комплекса гистосовместимости класса II (HLA DR), среднее содержание которых составило $(0,49 \pm 0,04) \times 10^9$ кл/л. Полученные данные говорят о низкой интенсивности анаэробного метаболизма у жителей поселка.

Признаки повышенной пролиферативной деятельности лимфоцитов с увеличением содержания в периферической крови В-лимфоцитов с рецептором CD10 выявлены в 34,86 % случаев. Средняя концентрация митогена (раково-эмбриональный антиген – РЭА) была в пределах нормы ($0,44 \pm 0,07$) нг/мл, у 5,1 % человек регистрировали концентрации РЭА более 5 нг/мл.

У 38,14 % жителей поселка увеличено содержание цитотоксических лимфоцитов (CD8+), средний уровень которых составил $(0,48 \pm 0,04) \times 10^9$ кл/л. Повышенный уровень экспрессии цитотоксических клеток объясняется непосредственным участием данных клеток в индукции апоптоза через Fas-рецептор. На фоне увеличения активности клеточно-опосредованной цитотоксичности у 37,27 % обследованных выявлен дефицит Т-хелперов, среднее содержание которых составило $(0,47 \pm 0,04) \times 10^9$ кл/л.

Кроме увеличения цитотоксических лимфоцитов обращают на себя внимание повышенные уровни натуральных киллеров CD16+ и CD56+ ($0,50 \pm 0,07$) и $(0,50 \pm 0,05) \times 10^9$ кл/л, выявленные соответственно в 50,91 и 28,78 % случаев.

Отмечается низкое содержание иммунокомпетентных клеток, меченных к апоптозу посредством Fas-рецептора. Так, среднее содержание лимфоцитов с рецептором CD95 составило $(0,47 \pm 0,06) \times 10^9$ кл/л

Среднее содержание цитокинов и внеклеточного пула рецепторов у жителей пос. Ревда Мурманской области

| Показатель | M±m | Частота повышенных концентраций, % | Частота пониженных концентраций, % | Норматив |
|---------------------|-------------|------------------------------------|------------------------------------|----------|
| IL-6, пг/мл | 3,90±0,35 | – | – | 1,0–20 |
| IL-10, пг/мл | 19,05±5,54 | 6,82 | – | До 50 |
| IL-2, пг/мл | 52,97±1,56 | 52,97 | – | 0,8–50 |
| INF-γ, пг/мл | 79,32±6,99 | 79,52 | – | 1,5–25 |
| sL-селектин, нг/мл | 8,44±0,76 | – | – | 0,4–25 |
| sCD324, нг/мл | 0,40±0,04 | – | – | До 20 |
| sCD71, мкг/мл | 2,07±0,14 | 10,13 | 1,27 | 1,0–2,9 |
| Трансферрин, мкг/мл | 263,40±1,78 | – | – | 170–340 |
| sFas L, нг/мл | 0,14±0,02 | – | – | До 1 |
| sАро-1/Fas, пг/мл | 59,27±1,70 | – | – | 16–100 |

и в 61,32 % случаев уровень данных клеток был ниже $0,6 \times 10^9$ кл/л.

Из таблицы видно, что в крови у жителей Заполярья выявлены повышенные уровни провоспалительных цитокинов IL-2, IFN-γ, концентрация IL-6, IL-10 и свободного пула рецепторов sL-селектина, sCD324, sCD71, трансферрина, sFasL и sАро-1/Fas находятся в пределах физиологической нормы.

У обследованных установлены высокие концентрации IgA ($7,51 \pm 0,21$) и IgM ($2,95 \pm 0,10$) г/л, которые выявлены в 87,5 и 85,4 % случаев соответственно. Обращает на себя внимание относительно высокая (48,31 % случаев) частота регистрации пониженных концентраций IgG, что наводит на мысль о возможной недостаточности процесса переключения синтеза IgM на IgG. Вряд ли это можно объяснить вероятностью повышения активности связывания иммуноглобулинов данного класса в ЦИК, частота регистрации повышенных концентраций которых составила всего 37,5 %. В то время как уровни повышенных концентраций ЦИК IgA и IgM были значительно выше (соответственно 60,23 и 73,86 %). Известно, что в переключении антителообразования с класса М на класс G большое значение имеет сохранение достаточно высоких концентраций свободно циркулирующего антигена, не связанного макрофагами и дендритными клетками [8].

Концентрация IgE находилась в пределах нормы ($95,24 \pm 14,17$) г/л, однако повышенные концентрации отмечены у 21,84 % обследованных. Высокому уровню содержания реакинов соответствует более высокое содержание Т-лимфоцитов с рецептором к IgE ($0,45 \pm 0,06$) $\times 10^9$ кл/л, повышенные уровни которых выявлены в 80,77 % случаев.

Итак, у жителей заполярного поселка выявлены признаки торможения (ингибиции) переключения синтеза IgM на IgG, что в значительной степени ослабляет защитную функцию антител в тканях, поскольку более 70 % IgG находится вне сосудистого русла.

Выявлено влияние на уровень антителообразования sL-селектина. И это влияние касается только класса IgE, который, как известно, является секреторным,

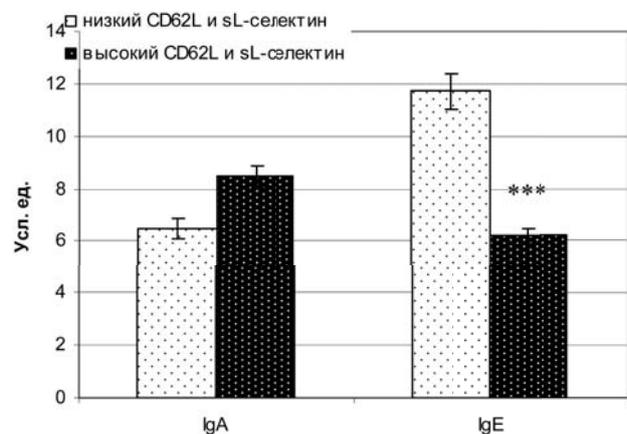


Рис. 1. Содержание иммуноглобулинов А, Е при низком и высоком уровнях мембранного и свободного лиганда селектина
Примечание. *** – значимость различий $p < 0,001$.

отличается цитотропностью [1, 2, 5]. Так, при повышении содержания в крови в одинаковой степени sL- и mL-селектина (соответственно $(4,35 \pm 0,52)$ и $(14,36 \pm 1,82)$ нг/мл; $(0,26 \pm 0,04)$ и $(1,12 \pm 0,11) \times 10^9$ кл/л) содержание IgE резко снижалось (с $(117,08 \pm 22,98)$ до $(62,08 \pm 12,80)$ МЕ/мл, $p < 0,001$) (рис. 1). Выявленная закономерность свидетельствует об особой роли клеточного взаимодействия в механизмах реализации антителонакопления данного класса иммуноглобулинов в сыворотке крови. Можно предполагать, что селектин участвует в связывании IgE на клетках с помощью мембранного лиганда и в свободные комплексы посредством свободного лиганда.

Подтверждением влияния концентрации IgE на активность пролиферации и дифференцировки антителообразования явилось статистически значимое увеличение содержания В-лимфоцитов CD10+ и CD19+ (соответственно $(0,16 \pm 0,05)$ и $(0,79 \pm 0,15) \times 10^9$ кл/л, $p < 0,001$; $(0,32 \pm 0,06)$ и $(0,84 \pm 0,13) \times 10^9$ кл/л, $p < 0,001$) в крови у лиц с повышенными концентрациями mL- и sL-селектина (рис. 2).

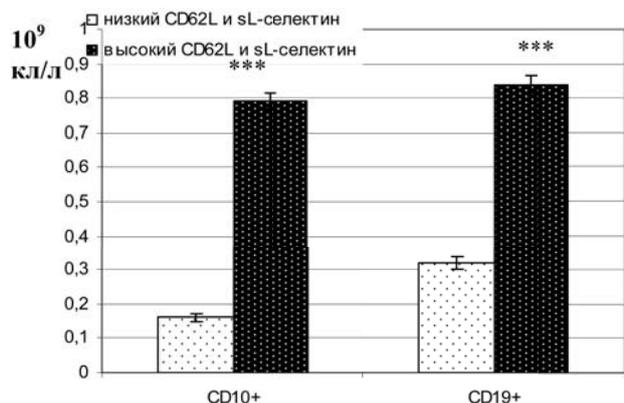


Рис.2. Содержание В-лимфоцитов CD10+ и CD19+ при низком и высоком уровнях мембранного и свободного лиганда селектина
Примечание. *** – значимость различий $p < 0,001$.

Кроме действия на процесс антителообразования, свободный пул L-селектина оказывал заметное влияние практически на все этапы развития иммунных реакций: увеличение общего количества циркулирующих лимфоцитов $(1,65 \pm 0,19)$ и $(3,60 \pm 0,61) \times 10^9$ кл/л, $p < 0,001$; натуральных киллеров $(0,47 \pm 0,15)$ и $(0,87 \pm 0,18) \times 10^9$ кл/л, $p < 0,001$; зрелых Т-клеток $(0,37 \pm 0,07)$ и $(0,82 \pm 0,16) \times 10^9$ кл/л, $p < 0,001$; активированных Т-клеток с рецептором к IL-2, трансферрину и молекулам Главного комплекса гистосовместимости класса II $(0,33 \pm 0,05)$ и $(1,01 \pm 0,22) \times 10^9$ кл/л, $p < 0,001$; $(0,46 \pm 0,08)$ и $(0,71 \pm 0,13) \times 10^9$ кл/л, $p < 0,001$; $(0,33 \pm 0,06)$ и $(0,97 \pm 0,16) \times 10^9$ кл/л, $p < 0,001$ соответственно; лимфоцитов, подготовленных к апоптозу $(0,16 \pm 0,08)$ и $(0,57 \pm 0,21) \times 10^9$ кл/л, $p < 0,001$. Обращало на себя внимание и повышение концентрации РЭА $(0,09 \pm 0,06)$ и $(1,05 \pm 0,38)$ нг/мл, $p < 0,001$.

Не установлено влияния кальцийзависимого белка клеточной адгезии sCD324 на концентрацию антител и содержание CD10+, CD19+. Так, с повышением

концентрации sCD324 в сыворотке крови с $(0,16 \pm 0,02)$ до $(0,89 \pm 0,04)$ нг/мл содержание иммуноглобулинов всех классов А, М, G и E практически не изменялось – $(7,40 \pm 0,34)$ и $(7,96 \pm 0,61)$ г/л; $(2,83 \pm 0,30)$ и $(3,13 \pm 0,24)$ г/л; $(8,02 \pm 0,63)$ и $(7,26 \pm 0,26)$ г/л; $(96,64 \pm 35,62)$ и $(90,73 \pm 33,45)$ МЕ/мл соответственно, как и лимфоцитов с рецептором CD10 $(0,59 \pm 0,18)$ и $(0,36 \pm 0,10) \times 10^9$ кл/л и CD19 $(0,54 \pm 0,13)$ и $(0,55 \pm 0,07) \times 10^9$ кл/л. Также не получено значимых различий в содержании зрелых Т-клеток $(0,55 \pm 0,08)$ и $(0,44 \pm 0,06) \times 10^9$ кл/л, Т-хелперов $(0,49 \pm 0,05)$ и $(0,40 \pm 0,06) \times 10^9$ кл/л, цитотоксических Т-клеток $(0,47 \pm 0,07)$ и $(0,42 \pm 0,06) \times 10^9$ кл/л, натуральных киллеров $(0,57 \pm 0,11)$ и $(0,44 \pm 0,10) \times 10^9$ кл/л, активированных Т-лимфоцитов с рецептором к IL-2 $(0,45 \pm 0,06)$ и $(0,41 \pm 0,06) \times 10^9$ кл/л, трансферрину $(0,57 \pm 0,13)$ и $(0,45 \pm 0,09) \times 10^9$ кл/л, молекулам Главного комплекса гистосовместимости класса II $(0,43 \pm 0,07)$ и $(0,45 \pm 0,07) \times 10^9$ кл/л, лимфоцитов, подготовленных к апоптозу $(0,52 \pm 0,14)$ и $(0,39 \pm 0,09) \times 10^9$ кл/л, а также провоспалительных цитокинов IL-2, IL-6, IFN- γ $(50,44 \pm 4,33)$ и $(57,63 \pm 3,00)$; $(4,15 \pm 0,56)$ и $(3,89 \pm 0,71)$; $(82,21 \pm 17,94)$ и $(78,09 \pm 20,02)$ пг/мл соответственно и противовоспалительного IL-10 $(20,85 \pm 12,81)$ и $(26,97 \pm 19,81)$ пг/мл.

Таким образом, свободный внеклеточный sCD324 не участвует в процессе ориентации лимфоцитов к пролиферации и дифференцировке В-клеточного ряда.

На фоне увеличения концентрации sCD71 в крови с $(1,18 \pm 0,02)$ до $(4,30 \pm 0,43)$ мкг/мл содержание сывороточных иммуноглобулинов изучаемых в работе классов не менялось: IgA и IgE соответственно $(6,93 \pm 0,28)$ и $(8,22 \pm 0,22)$ г/л; $(88,61 \pm 8,97)$ и $(95,16 \pm 14,40)$ МЕ/мл; IgM и IgG – $(3,01 \pm 0,26)$ и $(3,14 \pm 0,16)$ г/л; $(7,12 \pm 0,43)$ и $(7,56 \pm 0,37)$ г/л (рис. 3). В данном случае не установлено влияния sCD71 и на содержание CD71+ $(0,62 \pm 0,17)$ и $(0,44 \pm 0,11) \times 10^9$ кл/л. Ранее были получены данные о том, что соотношение mCD71 и sCD71 (или mTfR и sTfR) менялось в зависимости от содержания трансферрина в крови: при нормальных концентрациях трансферрина содержание мембранных и свободных рецепторов мало отличалось; при повышенных концентрациях железосодержащего белка выше уровня содержания

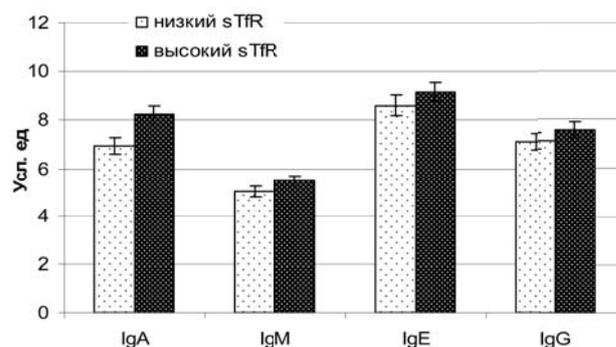


Рис. 3. Содержание иммуноглобулинов А, М, Е, G при низком и высоком уровнях трансферрина

свободных рецепторов, низкие концентрации трансферрина ассоциированы с преобладанием мембранных форм [2, 6]. У жителей Заполярья с повышением содержания sCD71 (sTfR) в сыворотке крови (с $(1,18 \pm 0,02)$ до $(4,30 \pm 0,43)$ мкг/мл концентрация трансферрина фактически не менялась ($266,58 \pm 3,74$) и $(271,00 \pm 3,91)$ мкг/мл, как и содержание в крови Т-лимфоцитов с рецептором к трансферрину CD71+ ($0,62 \pm 0,17$) и $(0,44 \pm 0,11) \times 10^9$ кл/л.

Накопление свободного пула рецепторов, участвующих в процессе апоптоза иммунокомпетентных клеток, ассоциировано с тенденцией увеличения концентраций сывороточных IgA и IgE в случае повышения белка апоптоза sAPO-1/Fas и иммуноглобулинов классов А, G и E при увеличении лиганда sFasL. Так, с увеличением концентрации sAPO-1/Fas от $(42,68 \pm 0,72)$ до $(82,87 \pm 1,85)$ пг/мл повышалось содержание IgA с $(6,39 \pm 0,25)$ до $(8,26 \pm 0,23)$ г/л, $p = 0,05$, и IgE с $(55,89 \pm 15,41)$ до $(158,66 \pm 21,91)$ МЕ/мл, $p < 0,001$ (рис. 4). При повышении концентрации sFasL от $(0,02 \pm 0,01)$ до $(0,37 \pm 0,06)$ нг/мл увеличивалось содержание IgA с $(6,76 \pm 0,20)$ до $(8,51 \pm 0,28)$ г/л, $p = 0,032$, IgM с $(2,87 \pm 0,14)$ до $(3,24 \pm 0,15)$ г/л, $p = 0,662$, IgG с $(6,39 \pm 0,14)$ до $(8,05 \pm 0,11)$ г/л, $p = 0,030$, IgE с $(51,50 \pm 10,08)$ до $(88,51 \pm 16,47)$ МЕ/мл,

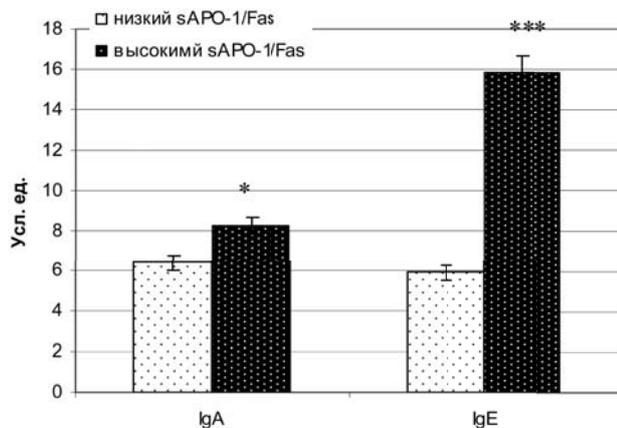


Рис. 4. Содержание иммуноглобулинов А, Е при низком и высоком уровнях белка апоптоза sAPO-1/Fas

Примечание. Значимость различий: * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$.

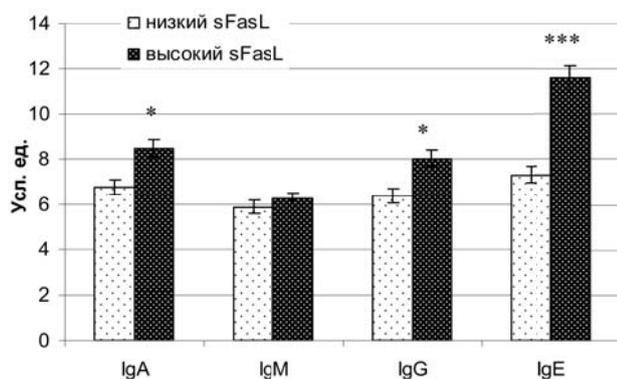


Рис. 5. Содержание иммуноглобулинов А, М, G, Е при низком и высоком уровнях sFasL.

Примечание. Значимость различий: * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$.

$p < 0,001$ (рис. 5), а также В-лимфоцитов CD19+ с $(0,57 \pm 0,09)$ до $(0,74 \pm 0,11) \times 10^9$ кл/л, $p = 0,006$.

Зависимость содержания сывороточных иммуноглобулинов от белка апоптоза и его лиганда, вероятнее всего, косвенная, ибо мембранные и свободные их концентрации отражают процесс обратного развития В-клеточной иммунной реакции путем апоптоза. Увеличение концентраций свободного лиганда белка апоптоза проявляется снижением активности апоптоза В-лимфоцитов, т. е. фактически пролонгирует период антителиобразования.

Обсуждение результатов

Накопление в сыворотке крови свободных рецепторов и лигандов оказывает влияние на процессы антителиобразования и соответственно проявляется изменением содержания иммуноглобулинов в крови. Среди гемопоэтических клеток рецептор CD10 несут на своей поверхности незрелые Т- и В-лимфоциты, В-клетки зародышевых центров лимфоидных фолликулов, гранулоциты. Наличие кластера CD10 на лимфоците ориентирует клетку к пролиферации и дифференцировке, в том числе в антителиобразующие [13].

Известно, что активные пролиферативные процессы связывают с перестройкой метаболизма клетки [18]. При этом одним из важных моментов является напряженность кислорода в тканях [12]. Активизация клетки связана с экспрессией рецептора к трансферрину [16]. Экспрессия рецептора к трансферрину повышается и в ситуациях повышенной потребности внутриклеточного железа. Такими ситуациями являются изменение содержания реактивных форм кислорода, тканевая гипоксия и, главное, недостаточность энергетического ресурса клетки [3, 4]. После экспрессии рецептора к трансферрину лимфоциты и натуральные киллеры начинают активно синтезировать IL-2, кроме того, сам трансферрин стимулирует синтез ДНК, пролиферацию, активирует Т-лимфоциты, выработку интерлейкина-2..

Шеддинг рецептора к трансферрину и увеличение концентрации свободного кластера в сыворотке крови ассоциировано с повышением содержания трансферрина и дифференцированных Т-клеток с мембранным рецептором к данному железосодержащему белку CD71+ (mCD71). Активизация шеддинга трансферринового рецептора ассоциирована с повышением в 2 раза концентрации регуляторных Т-лимфоцитов фенотипа CD45RA – с $(0,31 \pm 0,10)$ до $(0,64 \pm 0,12) \times 10^9$ кл/л, $p < 0,001$, которые, как известно, являются супрессорами. Скорее всего, именно этим объясняется тот факт, что накопление свободного рецептора к трансферрину не взаимосвязано с увеличением концентраций иммуноглобулинов.

Известно, что кальцийзависимый белок клеточной адгезии sCD324, относящийся к семейству E-кадгеринов, вовлечен в гомофильные взаимодействия, образуя межклеточные контакты в присутствии ионов Ca2+ [17], способен посылать сигналы, регули-

рующие процессы миграции, пролиферации, клеточной дифференцировки и апоптоза [19]. Однако мы не получили значимых различий в содержании фенотипов лимфоцитов, уровнях пролиферации и дифференцировки, концентраций сывороточных иммуноглобулинов, а также провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в зависимости от уровней содержания в крови свободных молекул клеточной адгезии. Можно предполагать, что клеточная кооперация изучаемых иммунных процессов обеспечивается иными многочисленными молекулами адгезии.

Заметное влияние свободного пула L-селектина установлено практически на все этапы развития иммунных реакций: увеличение общего количества циркулирующих лимфоцитов, натуральных киллеров, зрелых и активированных Т-клеток, антителообразующих клеток и, как следствие, лимфоцитов, подготовленных к апоптозу. Известно, что sL-селектин действует как межклеточная сигнальная молекула, способная активировать другие молекулы адгезии — интегрины, пептиды суперсемейства иммуноглобулинов [20], играет ведущую роль в осуществлении быстрых и эффективных иммунных ответов, опосредуя взаимодействия лейкоцитов с сосудистым эндотелием [20]. Поэтому логично было ожидать, что увеличение концентрации sL-селектина происходило при повышении содержания РЭА, что может быть объяснено увеличением активности покровного эпителия слизистых. РЭА по природе является гликопротеидом муцинового типа, поверхностным антигеном покровного эпителия слизистых и появляется в крови и межтканевом пространстве путем шеддинга [11, 14]. Клетки эпителия слизистых делятся с постоянной скоростью на протяжении всей жизни взрослого организма, и шеддинг с их поверхности очень активен, а в состав гликопротеидов муцинового типа включаются концентрации иммуноглобулинов [15]. Значительное повышение содержания нейтральных мукополисахаридов в покровном эпителии увеличивает сопротивляемость слизистой оболочки и является защитным фактором по отношению к термическому, механическому и химическому воздействию [7].

Следует заметить, что такое активное влияние sL-селектина проявлялось при условии повышенных концентраций и мембранных его форм. В тех случаях, когда концентрации мембранных форм невелики, стимулирующее влияние sL-селектина в значительной степени менее выражено и проявляется только повышением общего количества циркулирующих лимфоцитов, натуральных киллеров, клеток, активированных посредством трансферрина и пролиферирующих лимфоцитов (CD10+).

Таким образом, у жителей заполярного поселка выявлены признаки ингибции переключения синтеза IgM на IgG, что в значительной степени ослабляет защитную функцию антител в тканях. Это свидетельствует об особой роли L-селектина в клеточном взаимодействии реализации антителообразования IgE. Повышение содержания sCD71 в сыворотке крови у жителей Заполярья мало влияло на концентрации трансферрина и Т-лимфоцитов с рецептором к транс-

феррину (CD71+). Подавление взаимоотношений содержания трансферрина, мембранного и свободного рецепторов можно объяснить только нарушением процессов метаболизма железа, его транспорта и содержания. Можно было бы подумать, что у данного контингента обследуемых лиц выше содержание сывороточного железа, но данного факта нами не установлено — $(17,38 \pm 0,85)$ и $(18,02 \pm 0,89)$ мкмоль/л. Создается впечатление, что повышенные уровни содержания sCD71 (соответственно $(2,07 \pm 0,14)$ и $(0,70 \pm 0,05)$ мкг/мл) свидетельствуют об истощении резервных возможностей клетки процесса экспрессии рецепторов к трансферрину.

Накопление свободного пула рецепторов, участвующих в реакциях апоптоза иммунокомпетентных клеток, отражает процесс обратного развития В-клеточной иммунной реакции путем апоптоза.

Итак, соотношение содержания внеклеточного пула рецепторов и уровня иммунных реакций зависит от специфики рецептора; шеддинг молекул адгезии и рецептора к трансферрину отражает предшествующую активизацию процессов пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток и совпадает с увеличением концентраций иммуноглобулинов. Накопление свободных молекул, участвующих в апоптозе совпадает с подавлением иммунных реакций и отражает процесс обратного их развития до исходного уровня.

Работа поддержана грантом Программы фундаментальных исследований «Арктика» № 12-4-5-026 АРКТИКА.

Список литературы

1. Адо А. Д. Общая аллергология. 2-е изд., перераб. и доп. М. : Медицина, 1978. 464 с.
2. Добродеева Л. К., Самодова А. В., Карякина О. Е. Взаимосвязи в системе иммунитета. Екатеринбург : РИО УрО РАН, 2014. 200 с.
3. Добродеева Л. К., Миролюбова О. А., Чернов И. И., Шонбин А. Н. Иммунологическая реактивность и сердце. Сыктывкар : Изд-во Коми научного центра, 2002. 364 с.
4. Добродеева Л. К., Зубаткина И. С., Самодова А. В., Зубаткина О. В., Малахова М. Я., Попов А. А. Иммунометаболические взаимосвязи у практически здоровых жителей г. Архангельска // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2014. № 2. С. 129–131.
5. Добродеева Л. К. Содержание иммуноглобулина Е в сыворотке крови у людей, проживающих на европейской территории России // Экология человека. 2010. № 5. С. 3–10.
6. Добродеева Л. К., Самодова А. В., Зубаткина И. С., Ставинская О. А., Карякина О. Е. Участие рецепторов к трансферрину в метаболических процессах // Российский аллергологический журнал. 2013. № 2 (2). С. 84–85;
7. Пальцев А. И., Воложанина А. Г. Особенности адаптационно-компенсаторных процессов у пациентов пожилого возраста с гастроэзофагеальной рефлексной болезнью // Медико-фармацевтический журнал, 2007. № 7 (62). С. 223–224
8. Ройт А. Основы иммунологии. М., 1991. 328 с.
9. Самодова А. В., Ставинская О. А. Содержание внеклеточного пула рецепторов у жителей Ненецкого

автономного округа // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2014. № 2. С. 152–155.

10. Тутин А. А., Лебедева Е. А. Технология очистки шахтных вод рудника «Карнасурт» Мурманской области // Научный вестник Московского государственного горного университета. 2013. № 8. С. 96–115.

11. Bristow C. L., Lyford L. K., Stevens D. P., Flood P. M. Elastase is a constituent product of T-cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1991. Vol. 181. P. 232–236.

12. Gale D., Maxwell P. H., Patrik H. The role of HIF in Immunity // *Int. J. Biochem. and Cell Biol.* 2010. Vol. 42, N 4. P. 486–494.

13. Harris N. L., Jaffe E. S., Stein H., Banks P. M., Chan J. K., Cleary M. L., Delsol G., De Wolf Peeters C., Falini B., Gatter K. C. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group [see comments] // *Blood.* 1994. Vol. 84. P. 1361.

14. Hwang C., Gatanaga M., Granger G., Gatanaga T. Mechanism of release of soluble forms of tumor necrosis factor/lymphotoxin receptors by phorbol myristate acetate-stimulated human THP-1 cells in vitro // *J. Immunol.* 1993. Vol. 151. P. 5631–5638.

15. Lee Gregory, Azadi Parastoo. Peptide mapping and glycoanalysis of cancer cell-expressed glycoproteins CA215 recognized by RP215 monoclonal antibody // *J. Carbohydr. Chem.* 2012. Vol. 31. N 1. P. 10–30

16. Los M., Schenk H., Hexel K., Baeuerle P. A., Droge W., Schulze-Osthoff K. IL-2 gene expression and NF- κ B activation through CD28 requires reactive oxygen production by 5-lipoxygenase // *EMBO J.* 1995. Vol. 14. P. 3731–3740.

17. Nagar B., Overduin M., Ikura M., Rini J. M. Structural basis of calcium-induced E-cadherin rigidification and dimerization // *Nature.* 1996. Vol. 380. P. 360–364.

18. Necanti U. Dastidar S., Venugopal P. Increased proliferation and analysis of differential gene expression in human Whartons jelly-derived mesenchymal stromal cells under hypoxia // *Cell.* 2010. Vol. 6, N 5. P. 499–521.

19. Pecina-Slaus N. Tumor suppressor gene E-cadherin and its role in normal and malignant cells // *Cancer Cell International.* 2003. Vol. 3, N 17. P. 1475–2867.

20. Seidelin G. B., Vainer B., Horn T., Neilsen O. N. Circulating L-selectin levels and enthalial CD 34 Expression in Inflammatory Bowel Disease // *J. of Gastroenterology.* 2009. N 10. P. 1854–1859.

References

1. Ado A. D. *Obshchaya allergologiya* [Total allergology]. Moscow, Meditsina Publ., 1978, 464 p.

2. Dobrodeeva L. K., Samodova A. V., Karyakina O. E. *Vzaimosvyazi v sisteme immuniteta* [Relationships in the immune system]. Yekaterinburg, 2014, 200 p.

3. Dobrodeeva L. K., Mirolyubova O. A., Chernov I. I., Shonbin A. N. *Immunologicheskaya reaktivnost' i serdtse* [Immunological reactivity and heart]. Syktyvkar, 2002, 364 p.

4. Dobrodeeva L. K., Zubatkina I. S., Samodova A. V., Zubatkina O. V., Malahova M. Ya., Popov A. A. Immune relationship in healthy residents of Arkhangelsk. *Vestnik Ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki* [Bulletin of the Ural Medical academia]. 2014, 2, pp. 129-131. [in Russian]

5. Dobrodeeva L. K. The contents of IgE in the blood serum of people living in European Russia. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2010, 5. pp. 3-10. [in Russian]

6. Dobrodeeva L. K., Samodova A. V., Zubatkina I. S., Stavinskaya O. A., Karyakina O. E. *Rossiiskii allergologicheskii zhurnal* [Russian Journal of Allergy]. 2013, 2 (2). pp. 84-85. [in Russian]

7. Pal'tsev A. I., Volozhanina A. G. Features of adaptive-compensatory processes in elderly patients with gastroesophageal reflux disease. *Mediko-farmatsevticheskii zhurnal* [Medical and Pharmaceutical Journal]. 2007, 7 (62). pp. 223-224. [in Russian]

8. Roit A. *Osnovy immunologii* [Fundamentals of Immunology]. Moscow, 1991.

9. Samodova A. V., Stavinskaya O. A. The content of the extracellular pool of receptors in the Nenets Autonomous District residents. *Vestnik Ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki* [Bulletin of the Ural Medical academia]. 2014, 2. pp. 152-155. [in Russian]

10. Tyutin A. A., Lebedeva E. A. The technology of cleaning of mine waters of the mine "Karnasurt" Murmansk region]. *Nauchnyi vestnik Moskovskogo gosudarstvennogo gornogo universiteta* [Scientific Bulletin of the Moscow State Mining University]. 2013, 8. pp. 96-115. [in Russian]

11. Bristow C. L., Lyford L. K., Stevens D. P., Flood P. M. Elastase is a constituent product of T-cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1991, 181, pp. 232-236.

12. Gale D., Maxwell P. H., Patrik H. The role of HIF in Immunity. *Int. J. Biochem. and Cell Biol.* 2010, 42 (4), pp. 486-494.

13. Harris N. L., Jaffe E. S., Stein H., Banks P. M., Chan J. K., Cleary M. L., Delsol G., De Wolf Peeters C., Falini B., Gatter K. C. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group [see comments]. *Blood.* 1994, 84, p. 1361.

14. Hwang C., Gatanaga M., Granger G., Gatanaga T. Mechanism of release of soluble forms of tumor necrosis factor/lymphotoxin receptors by phorbol myristate acetate-stimulated human THP-1 cells in vitro. *J. Immunol.* 1993, 151, pp. 5631-5638.

15. Lee Gregory, Azadi Parastoo Peptide mapping and glycoanalysis of cancer cell-expressed glycoproteins CA215 recognized by RP215 monoclonal antibody. *J. Carbohydr. Chem.* 2012, 31 (1). pp. 10-30.

16. Los M., Schenk H., Hexel K., Baeuerle P.A., Droge W., Schulze-Osthoff K. IL-2 gene expression and NF- κ B activation through CD28 requires reactive oxygen production by 5-lipoxygenase. *EMBO J.* 1995, 14, pp. 3731-3740.

17. Nagar B., Overduin M., Ikura M., Rini J. M. Structural basis of calcium-induced E-cadherin rigidification and dimerization. *Nature.* 1996, 380, pp. 360-364.

18. Necanti U. Dastidar S., Venugopal P. Increased proliferation and analysis of differential gene expression in human Whartons jelly-derived mesenchymal stromal cells under hypoxia. *Cell.* 2010, 6 (5), pp. 499-521.

19. Pecina-Slaus N. Tumor suppressor gene E-cadherin and its role in normal and malignant cells. *Cancer Cell International.* 2003, 3 (17), pp. 1475-2867.

20. Seidelin G. B., Vainer B., Horn T., Neilsen O. N. Circulating L-selectin levels and enthalial CD 34 Expression in Inflammatory Bowel Disease. *J. of Gastroenterology.* 2009, 10, pp. 1854-1859.

Контактная информация:

Самодова Анна Васильевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории экологической иммунологии и регуляторных механизмов иммунитета ФГБУН Институт физиологии природных адаптаций УрО РАН

Адрес: 163000, г. Архангельск, пр. Ломоносова, 249
E-mail: annapoletaeva2008@yandex.ru