

## ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАКТИВНОСТЬ У ЖИТЕЛЬНИЦ МЕГАПОЛИСА

© 2021 г. О. Е. Филиппова, Л. С. Щёголева, Е. Ю. Шашкова, Л. К. Добродеева

ФГБУН Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н. П. Лаверова  
Уральского отделения Российской академии наук, г. Архангельск

**Введение.** Проживание в урбанизированной среде с высокой плотностью застройки, заселения, давления временного фактора, повышенной частоты вынужденных социальных контактов (общественный транспорт, метро), нарушение персонального пространства, затрудненная достижимость зон отдыха и другие определяют рост не только неврозов, но и соматических заболеваний. Сведения о состоянии иммунного гомеостаза жителей урбанизированной среды единичны.

**Цель работы** – определение иммунологической реактивности у жительниц мегаполиса.

**Методы:** проведено иммунологическое обследование практически здоровых жительниц г. Москва 40–60 лет с определением фагоцитарной активности, фенотипов лимфоцитов CD3<sup>+</sup>, CD5<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD10<sup>+</sup>, цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-2, TNF- $\alpha$ , иммуноглобулинов (Ig) А, М, Е, G и ракового эмбрионального антигена.

**Результаты.** Анализ показал, что у 83,33 % обследованных соотношения процессов лимфопролиферации и дифференцировки лимфоидных популяций сбалансированы, дефицит Т-лимфоцитов иммуносупрессоров CD8<sup>+</sup> и Т-хелперов CD4<sup>+</sup> отсутствует. Концентрации лимфоидных клеток с рецепторами к интерлейкину-2 (CD25<sup>+</sup>) выявлены в пределах общепринятой физиологической нормы у 98,79 % обследованных. Установлено, что у 8,13 % лиц повышенное содержание зрелых функционально активных лимфоцитов CD3<sup>+</sup> взаимосвязано с повышенным, но не выходящим за пределы физиологических норм содержанием IgE.

**Вывод:** наиболее распространенным дефектом иммунной защиты у 40–60-летних жительниц мегаполиса является дефицит содержания сывороточных IgA (76,04 %) и зрелых Т-лимфоцитов (51,04 %) в периферической крови.

*Ключевые слова:* фенотипы лимфоцитов, иммунный статус женщин мегаполиса, иммуноглобулины

## IMMUNOLOGICAL REACTIVITY IN MEGAPOLIS RESIDENTS

O. E. Philippova, L. S. Shchegoleva, E. Yu. Shashkova, L. K. Dobrodeeva

Federal Research Center for the Integrated Study of the Arctic named after Academician N. P. Laverov  
of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Arkhangelsk, Russia

**Introduction:** Living in an urban environment with a high population density, time pressure, increased frequency of involuntary social contacts privacy violation, lack of recreation areas may lead to not only mental health disorders, but also to somatic diseases. The evidence on the state of immune homeostasis of residents of the urbanized environment is limited.

**Aim:** To assess immunological reactivity in residents of a megapolis.

**Methods:** We assessed phagocytic activity, phenotypes of lymphocytes CD3<sup>+</sup>, CD5<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD10<sup>+</sup>, cytokines IL-1 $\beta$ , IL-2, TNF- $\alpha$ , immunoglobulins IgA, IgM, IgE, IgG and carcinoembryonic antigen in a sample of 40-60 years old healthy residents of Moscow.

**Results:** The analysis showed that in 83.33% of subjects the ratios of lymphoproliferation and differentiation of lymphoid populations were in balance. There was no deficiency of either CD8<sup>+</sup> immunosuppressors or CD4<sup>+</sup> T-helpers. Concentrations of lymphoid cells with receptors to interleukin - 2 (CD25<sup>+</sup>) were detected within the physiological standard in 98.79 % of the study participants. It was found that in 8.13 % of individuals the increased content of mature functional CD3<sup>+</sup> lymphocytes was associated with greater concentrations of immunoglobulin E, but within physiological limits.

**Conclusion:** The most common immune defense defect in 40-60-year-old residents of the metropolis is a deficiency in serum IgA (76,04 %) and mature T-lymphocytes (51,04 %) in peripheral blood.

*Key words:* phenotypes of lymphocytes, the immune status of women in a megalopolis, immunoglobulins

### Библиографическая ссылка:

Филиппова О. Е., Щёголева Л. С., Шашкова Е. Ю., Добродеева Л. К. Иммунологическая реактивность у жительниц мегаполиса // Экология человека. 2021. № 1. С. 11–16.

### For citing:

Philippova O. E., Shchegoleva L. S., Shashkova E. Yu., Dobrodeeva L. K. Immunological Reactivity in Megapolis Residents. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2021, 1, pp. 11-16.

Человек как объект воздействия среды обитания подвергается значительным изменениям: образ жизни, характер питания и жилища, профессиональная деятельность. При этом отдельные компоненты среды обитания могут стать факторами риска для развития различных патологических процессов в человеческом организме. На сегодня в России экологические факторы вышли на одно из первых мест среди факторов,

формирующих здоровье населения (генетические, климатические, профессиональные, социальные и пр.) [2].

Большое значение имеют иммунные нарушения в патогенезе воспалительного процесса различной этиологии, что часто приводит к развитию не только хронического течения процесса, но и резистентности к общепринятой терапии [3, 7, 19]. Нарращивание тем-

пов индустриализации и урбанизации может привести к нарушению экологического равновесия и вызвать деградацию не только среды, но и здоровья людей. В связи с этим крайне важно учитывать состояние иммунологической реактивности у лиц, проживающих в условиях мегаполиса.

Известно, что проживание в урбанизированной среде связано с большими расстояниями между жилыми и рабочими районами, местами отдыха, а также с высокой плотностью застройки. В крупных промышленных городах чаще встречаются не только неврозы, но и соматические заболевания. К основным неблагоприятным факторам городской среды относятся негативные физические и химические воздействия; низкое качество жилья, теснота, скученность и высокая плотность заселения. Кроме того, среди благоприятных факторов, воздействующих на жизнь горожанина, следует учитывать быстрый темп жизни (временной фактор), высокую частоту социальных контактов (метро, городской транспорт), наличие большого количества бытовых приборов, аппаратуры, иных гаджетов (электромагнитные излучения), затрудненность ориентации в городе, сокращение индивидуального (персонального) пространства, монотонность окружающей человека архитектуры и др. [5, 21].

Однако важно отметить, что сведений как об общем физиологическом состоянии иммунного статуса жителей мегаполисов, так и механизмах активации адаптивных иммунных реакций, в частности клеточного иммунитета, в ответ на комплекс неблагоприятных факторов мегаполиса нет. Также на данный момент нет сведений о фоновых изменениях параметров иммунного гомеостаза с учётом кооперации и координации активности различных фенотипов клеток, служащих предикторами развития вторичных экологически зависимых иммунодефицитов и формирования их клинических проявлений. Начальные этапы иммунных реакций являются определяющими для формирования эффективной иммунной защиты или ответа с развитием последующих функциональных расстройств. Особенно важно отметить (по мнению В. А. Черешнева с соавторами, 2002) тот факт, что лимфоидная ткань занимает существенное место в адаптации организма к действию различных экстремальных факторов не только потому, что является резервом энергетического и пластического материала, но и потому, что лимфоциты под влиянием таких воздействий изменяют свои свойства, а значит, и передаваемую с их помощью к различным органам и тканям информацию [8, 9, 11].

Произведена попытка оценить состояние иммунного фона взрослых трудоспособных людей с позиций изучения соотношения содержания в крови клеточных популяций. Цель исследования — определение иммунологической реактивности у жителей мегаполиса.

### Методы

Комплекс иммунологического обследования людей включал изучение содержания в периферической крови лейкоцитов, фагоцитарной активности, лимфоцитов и их фенотипов CD3<sup>+</sup>, CD5<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD10<sup>+</sup>,

цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-2, TNF- $\alpha$ , иммуноглобулинов A, M, E, G и ракового эмбрионального антигена (РЭА).

Кровь для исследования брали из локтевой вены в объеме 6 мл. Долевое содержание субпопуляций Т-лимфоцитов определяли методом непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием моноклональных антител («МедБиоСпектр», Москва) на препаратах лимфоцитов типа «высушенная капля», подсчет проводили на микроскопе Nikon Eclipse 50i.

Содержание сывороточных иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG, IgE) и интерлейкинов (IL) -1 $\beta$ , -2; фактор некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ) и РЭА определяли методом иммуноферментного анализа. Полученные результаты измеряли на планшетном иммуноферментном анализаторе Stat Fax 2100.

Проверку нормальности распределения количественных показателей осуществляли при помощи критерия Shapiro-Wilk. Данные исследования представлены в виде их средних значений и средней ошибки ( $M \pm m$ ). Уровень дисбалансов иммунологических показателей рассчитывался по данным частоты регистрации повышенных и пониженных их концентраций относительно нормативных пределов физиологических колебаний. Данные представлены в виде процента от общего числа обследованных. Использовался пакет компьютерной программы Statistica 10.0.

Проведено одномоментное иммунологическое обследование 96 жителей г. Москва (40–60 лет, практически здоровы, не имели хронической патологии в анамнезе на момент обследования), обратившихся по личному желанию или по направлению с диагнозом «Обследование» в лечебно-диагностический центр ООО «Биолам». Фрагмент исследования выполнен в Институте физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН в соответствии с направлением 65.12 программы фундаментальных исследований государственных академий наук на 2013–2020 гг. — применение интегративного подхода в анализе молекулярных процессов и их регуляции у живых существ при адаптации организма человека и животных к меняющимся условиям среды обитания; использование полученных результатов в медицине, номер Государственного задания АААА-А19-119120990059-4); с учетом критических технологий Российской Федерации согласно Указу Президента РФ от 07.07.2011 № 899 (технологии снижения потерь от социально значимых заболеваний).

### Результаты

Представляло интерес оценить состояние иммунного фона взрослых трудоспособных женщин с позиций изучения содержания в крови клеточных популяций. Такой подход даёт возможность выявить соотношения лимфоидных субпопуляций при физиологическом иммунном ответе и прогнозировать возможное формирование иммунологической недостаточности. Причины неоднозначности изменения количества клеток в иммунном ответе в меняющихся условиях среды очень много [17, 23]. Во-первых, влияние клеток,

обеспечивающих врожденный иммунитет. Это прежде всего нейтрофильные лейкоциты и натуральные киллеры. Нейтрофилы являются важными эффекторными клетками в иммунном ответе, они способны модулировать функциональную активность других клеток, участвуют в апоптозе, генерации цитокинов, экспрессии рецепторов [4, 12, 22].

Анализ показал, что среди жительниц Москвы дефицит фагоцитарной защиты (< 50 % активных фагоцитов) очень распространен и достигает 89,58 % (таблица). Значение фагоцитарного числа составило в среднем (10,66 ± 0,36) %; доля активных фагоцитов в среднем – (42,46 ± 0,74) %.

Исследование показало, что среднее количество зрелых активированных Т-клеток фиксируется в пределах физиологических норм (1,01 ± 0,03) · 10<sup>9</sup> кл/л. Дефицит содержания зрелых CD3<sup>+</sup> в периферической крови отмечен у 51,04 % женщин.

Содержание лимфоцитов с рецепторами CD5<sup>+</sup> выявлено на уровне (1,14 ± 0,03) · 10<sup>9</sup> кл/л, при этом дефицит их содержания отмечен у 37,50 % москвичек.

Исследуя концентрацию Т-хелперов, определили, что у обследованных указанная популяция находится ближе к верхней границе физиологической нормы (0,62 ± 0,01) · 10<sup>9</sup> кл/л. В то же время дефицит содержания Т-хелперов не установлен, их доля от общего содержания лимфоцитов составляет (28,57 ± 0,39) %. Подобная закономерность выявлена в концентрации цитотоксических лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>) 0,50 ± 0,01, что выше общепринятых границ у 93,75 % женщин.

Содержание малодифференцированных клеток CD10<sup>+</sup> в среднем составляет (0,30 ± 0,01) · 10<sup>9</sup> кл/л, кроме того, у 52,08 % женщин выявлен их дефицит, что, вероятно, может быть связано с торможением регенерации указанных иммунокомпетентных клеток.

Средние уровни содержания цитокинов находятся на верхних пределах общепринятых границ: так, концентрации IL-1β выше у 51 женщины (53,13 %) и составляет (47,97 ± 1,19) пг/мл; содержание IL-2 выше референсных границ (48,58 ± 1,30) пг/мл в целом у 44 человек (45,83 %). Иными словами, цитокиновый профиль обследуемых женщин мегаполиса характеризуется относительно высокими уровнями содержания провоспалительных цитокинов. При этом важно отметить, что повышенные уровни TNF-α (воспалительный цитокин широкого спектра действия) (47,97 ± 1,19) пг/мл выявлены у 34,38 % обследованных. Подобная фоновая активность иммунной системы может способствовать развитию сокращения резервных возможностей иммунного гомеостаза с последующим формированием вторичного экологически зависимого дефицита [13, 16, 18, 20].

Среднее содержание РЭА составило у женщин (1,40 ± 0,13) нг/л. Частота повышенных концентраций отмечена в пределах 3,0–3,5 %, что характерно для регионов с более благоприятным климатом проживания [10]. Кроме того, концентрации самого РЭА у жительниц Москвы в усредненных результатах довольно низкие (1,40 ± 0,16) нг/л.

Дефицит содержания сывороточных IgA (1,09 ± 0,10) г/л наблюдается у большинства (76,04 %) обследуемых жительниц мегаполиса. В сравнении с литературными данными выявленная недостаточность IgA у москвичек встречается в 2 раза чаще, чем у жителей Архангельской области [6], и дает основание предполагать снижение барьерных функций покровов, обеспечивающих стимуляцию местного синтеза IgA.

Содержание сывороточных иммуноглобулинов IgM (1,58 ± 0,03) г/л, IgG (17,16 ± 0,26) г/л и IgE (85,72 ± 7,04) МЕ/мл у жительниц мегаполиса выявлено ближе к верхней границе нормы. При этом

**Средние данные показателей иммунного статуса и частота регистрации дисбалансов иммунологических параметров у женщин 40–60 лет, проживающих в г. Москва (M ± m)**

Показатель	Средние данные показателей иммунного статуса (n = 96)	Показатель дисбалансов	Доля лиц с дисбалансами иммунологических параметров, % (n = 96)
Фагоцитарное число	10,66±0,36	Фагоцитарное число>8	83,3
% активных фагоцитов	42,46±0,74	Дефицит активных фагоцитов	89,6
CD3 <sup>+</sup> , · 10 <sup>9</sup> кл/л	1,01±0,03	CD3 <sup>+</sup> · 10 <sup>9</sup> кл/л, <1,0	51,0
		CD3 <sup>+</sup> · 10 <sup>9</sup> кл/л, >1,5	6,3
CD5 <sup>+</sup> , · 10 <sup>9</sup> кл/л	1,14±0,03	CD5 <sup>+</sup> · 10 <sup>9</sup> кл/л, <1,5	37,5
CD4 <sup>+</sup> , · 10 <sup>9</sup> кл/л	0,62±0,01	CD4 <sup>+</sup> · 10 <sup>9</sup> кл/л, <0,4	1,0
		CD4 <sup>+</sup> · 10 <sup>9</sup> кл/л, >0,8	0,5
CD8 <sup>+</sup> , · 10 <sup>9</sup> кл/л	0,50±0,01	CD8 <sup>+</sup> · 10 <sup>9</sup> кл/л, >0,4	93,8
CD10 <sup>+</sup> , · 10 <sup>9</sup> кл/л	0,30±0,01	CD10 <sup>+</sup> · 10 <sup>9</sup> кл/л, <0,3	52,1
		CD10 <sup>+</sup> · 10 <sup>9</sup> кл/л, >0,5	1,0
Ig M, г/л	1,58±0,03	IgM >1,8 г/л	39,6
Ig G, г/л	17,16±0,26	IgG 7–24 г/л	Нет
Ig A, г/л	1,09±0,10	IgA<1,2 г/л	76,0
Ig E, МЕ/мл	85,72±7,04	IgE >100 МЕ/мл	2,1
IL-1β, пг/мл	47,97±1,19	IL-1β, пг/мл <50	53,1
IL-2, пг/мл	48,58±1,30	IL-2, пг/мл >50	45,8
TNF-α, пг/мл	47,97±1,19	TNF-α >50 пг/мл	34,4
РЭА, нг/л	1,40±0,16	РЭА >5 нг/л	3,1

уровни содержания реактинов выше установленных физиологических норм наблюдали исключительно редко (в среднем в 2,08 % случаев). В содержании IgG отклонений не выявлено. Повышенные уровни содержания IgM отмечены у 39,58 % женщин (см. таблицу).

Таким образом, у лиц женского пола 40–60 лет, проживающих в Москве, соотношение иммунокомпетентных клеток в физиологическом иммунном ответе характеризуется следующими особенностями: сбалансированы соотношения процессов лимфопролиферации (CD10<sup>+</sup>), созревания и дифференцировки лимфоидных популяций (CD3<sup>+</sup>) на фоне физиологически достаточной фагоцитарной активности, содержания лимфоцитов в периферической крови (CD8<sup>+</sup>) и концентрации РЭА в пределах физиологической нормы, что характерно для регионов с благоприятным климатом. Выявлен дефицит иммуноглобулина А, уровень интерлейкин-2-активированности Т-клеток в пределах нормы у 45,8 % обследуемых. У лиц с повышенным содержанием CD3<sup>+</sup> (6,3 %), отсутствовал дефицит фагоцитоза, содержание иммуноглобулинов Е отмечалось ближе к верхним границам физиологических норм.

#### Обсуждение результатов

Дефицит зрелых функционально активных лимфоцитов CD3<sup>+</sup> отмечен у 51,04 % обследованных женщин. Повышенный уровень содержания указанных клеток фиксировали в 6,25 % случаев. По многолетним данным (1994–2019) исследования иммунного статуса людей, проживающих в разных климатических и социально-профессиональных условиях, сотрудниками лаборатории выявлено, что повышенные значения лимфоцитов CD3<sup>+</sup> встречаются крайне редко и чаще всего у лиц, занятых в сельском хозяйстве или кочующих оленеводов [10]. Следует отметить, что у обследованных москвичек наряду с повышенными концентрациями зрелых клеток CD3<sup>+</sup> было достаточно высоким содержание иммуноглобулинов А, Е и отсутствовал дефицит фагоцитоза.

Повышенные уровни содержания Т-хелперов CD4<sup>+</sup> в среднем встречались в 1,5–2 раза чаще, чем их дефицит (1,04 и 0,52 % соответственно). При этом абсолютно низкие значения CD4<sup>+</sup> выявлены в среднем в 3,86 % случаев. Стоит отметить, что дефицит лимфоцитов CD8<sup>+</sup> среди обследуемого контингента не встречали ни разу, в то же время повышенные значения указанных клеток ( $>0,4 \cdot 10^9$  кл/л) зафиксированы в 93,75 % случаев. Дефицит общей популяции всех Т-клеток (CD5<sup>+</sup>) фиксировали у 60,42 % респондентов (37,50 и 83,33 % соответственно). У 54,60 % жительниц Москвы содержание CD5<sup>+</sup> находится на нижней границе общепринятых физиологических норм. Известно, что популяцию с маркером CD5<sup>+</sup> экспрессирует минорная часть В-лимфоцитов, а CD5<sup>+</sup>, в свою очередь, стимулирует синтез IL-10 В-клетками через STAT3 [14, 25], тем самым снижая активность антителообразования.

Таким образом, супрессия антителообразования регулируется соразмерно активизации процесса самими В-лимфоцитами (CD19<sup>+</sup>, CD22<sup>+</sup>) на фоне сниженной лимфопролиферации (97,36 %).

Повышенные уровни лимфопролиферативных процессов отмечались только у 1,31 % москвичек. У этих же лиц были зафиксированы устойчиво повышенные концентрации В-клеток, что подтверждает предположение о регуляции антителообразования колебаниями в содержании указанных клеток. Анализируя удельный вес лимфоидных популяций CD10<sup>+</sup>, CD5<sup>+</sup> в зависимости от уровня зрелых функционально активных Т-клеток, следует отметить, что низкая лимфопролиферативная активность косвенно свидетельствует о повышении концентраций клеток, меченных к апоптозу [1, 24].

Исследование показало, что среди обследуемых лиц дефицит содержания лимфоцитов CD10<sup>+</sup> ( $<0,3 \cdot 10^9$  кл/л) встречался в 52,08 % случаев. Следует предположить, что лимфопролиферативная активность не контролируется совокупностью клеток, отражающих процессы дифференцировки в периферической крови. Важно отметить, что у лиц со сниженной лимфопролиферацией выявлены повышенные уровни содержания иммуноглобулинов М (1,61 ± 0,04) г/л, G (17,16 ± 0,33) г/л, E (94,10 ± 4,83) МЕ/мл.

Гуморальный иммунитет жительниц Москвы характеризуется достаточно высокими уровнями содержания IgM, IgG и IgE на фоне низких концентраций IgA. Повышенные уровни содержания IgM отмечены у 39,58 % обследованных. Повышенные уровни содержания реактинов наблюдали в среднем у 2,08 % женщин. Таким образом, активность гуморальных механизмов иммунитета регистрируется у 2–40 % взрослых жительниц Москвы и является стабильной в отличие от активации клеточного иммунитета. Мы склонны считать, что выявленная устойчивая умеренная активация гуморального звена иммунитета сдерживает, контролирует спонтанную активацию клеточного звена, сбой в котором более чувствителен для иммунной системы и способствует напряжению и сокращению диапазона возможностей иммунного гомеостаза.

По результатам проведенного исследования установлено, что у москвичек соотношение иммунокомпетентных клеток в физиологическом иммунном ответе характеризуется отсутствием дефицита фагоцитарной активности, сбалансированностью соотношения процессов лимфопролиферации CD10<sup>+</sup> и дифференцировки лимфоидных популяций CD3<sup>+</sup>, отсутствием дефицита Т-супрессоров CD8<sup>+</sup>, что характерно для регионов с благоприятным климатом [15].

У лиц с повышенной концентрацией клеток CD3<sup>+</sup> (8,13 %) было достаточно высоким содержание IgE, отсутствовал дефицит фагоцитоза и дефицит IgA.

Выявленные наиболее частые дефекты иммунной защиты у обследуемых 40–60-летних жительниц мегаполиса, такие как дефицит содержания сыворо-

точных IgA и зрелых Т-лимфоцитов CD3<sup>+</sup>, пониженная активность лимпролиферации CD10<sup>+</sup> в периферической крови, свидетельствуют о риске развития манифестных проявлений вторичного экологически зависимого иммунодефицита. Вероятно, незначительное повышение активации гуморального звена иммунитета у обследуемых лиц (повышенные значения иммуноглобулинов М и Е) на фоне умеренной или пониженной лимпролиферации CD10<sup>+</sup>, умеренная цитокиновая активность способствуют пластичности иммунологической реактивности без угрозы срыва резервных возможностей иммунного гомеостаза.

Наиболее распространенным дефектом иммунной защиты у 40–60-летних жительниц мегаполиса является дефицит содержания сывороточных IgA (76,04 %) и зрелых Т-лимфоцитов (51,04 %) в периферической крови.

#### Авторство

Филиппова О. Е. осуществила обработку материалов обследования москвичей, получение, анализ, интерпретацию, статистическую обработку первичных данных, подготовила первый вариант статьи; Щёголева Л. С. внесла существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, окончательно утвердила присланную в редакцию рукопись; Шашкова Е. Ю. принимала участие в получении, анализе и интерпретации данных, подготовке статистики, графики; Добродеева Л. К. организовала обследование, консультации, внесла существенный вклад в интерпретацию полученных данных и переработку важного интеллектуального содержания.

Филиппова Оксана Евгеньевна – ORCID 0000-0001-6117-0562; SPIN 8507-7525

Щёголева Любовь Станиславовна – ORCID 0000-0003-4900-402; SPIN 6859-2123

Шашкова Елизавета Юрьевна – ORCID 0000-0002-1735-6690; SPIN 8137-0571

Добродеева Лилия Константиновна – ORCID 0000-0001-5080-6502; SPIN 4518-6925

#### Список литературы / References

1. Балашова С. Н. Состояние апоптоза нейтрофилов периферической крови: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Архангельск, 2013. 18 с.

Balashova S. N. *Sostoyaniye apoptoza neitrofilov perifericheskoi krovi (avtoref. kand. dis.)* [The status of apoptosis of peripheral blood neutrophils. Author's Abstract of Kand. Diss.]. Arkhangelsk, 2013, 18 p.

2. Карначев И. П., Конохов М. Л. Проблемы обеспечения охраны здоровья и безопасности труда работников промышленных районов Крайнего Севера на примере промышленных предприятий минерально-сырьевого комплекса Мурманской области // *Материалы международного симпозиума «Экология и охрана здоровья рабочих промышленных предприятий в Баренц-регионе»*. Апатиты, Кировск, 2008. С. 45–47.

Karnachev I. P., Konokhov M. L. *Problemy obespecheniya okhrany zdorov'ya i bezopasnosti truda rabotnikov industrial'nykh raionov kraynego severa na primere promyshlennykh predpriyatii mineral'no-syr'evogo kompleksa murmanskoi oblasti* [Problems of ensuring the protection of health and safety of workers in industrial regions of the Far North by the example of

industrial enterprises of the mineral resource complex of the Murmansk region] *Materialy mezhdunarodnogo simpoziuma "Ekologiya i okhrana zdorov'ya rabochikh promyshlennykh predpriyatii v Barents-regione"* [Materials of the international symposium "Ecology and health protection of industrial workers in the Barents region"]. Apatity, Kirovsk, 2008, pp. 45-47.

3. Латышева Т. В., Сетдикова Н. Х., Манько К. С. Вторичные иммунодефициты. Возможности использования отечественного иммуномодулятора Галавит // *Цитокины и воспаление*. 2005. Т. 4, № 3. С. 95–99.

Latysheva T. V., Setdikova N. Kh., Man'ko K. S. *Secondary immunodeficiencies. Possibilities of using domestic immunomodulator Galavit. Tsitokiny i vospalenie* [Cytokines and Inflammation]. 2005, 4 (3), pp. 95-99. [In Russian]

4. Нехаев С. Г., Григорьев С. Г. Полиморфноядерные лейкоциты как система антиэндотоксикационной защиты организма // *Иммунология*. 2010. Т. 31, № 3. С. 116–118.

Nekhaev S. G., Grigor'ev S. G. *Polymorphonuclear leukocytes as a system of antiendotoxic defense of the body. Immunologiya* [Immunology]. 2010, 31 (3), pp. 116-118. [In Russian]

5. Степанов А. Д. Являются ли болезни фактором приспособления организма к среде // *Архив патологии*. 1975. № 7. С. 71–77.

Stepanov A. D. *Are diseases a factor in the body's adaptation to the environment. Arkhiv patologii* [Pathology Archive]. 1975, 7, pp. 71-77. [In Russian]

6. 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.

Filippova O. E. *Sootnosheniye fenotipov limfotsitov perifericheskoi krovi u lyudei v protsesse fiziologicheskoi regulyatsii immunnogo otveta (avtoref. kand. dis.)* [The ratio of phenotypes of peripheral blood lymphocytes in humans during physiological regulation of the immune response. Author's Abstract of Kand. Diss.]. Arkhangelsk, 2015, 18 p.

7. Хамнуева Л. Ю., Малов И. В., Андреева Л. С., Шагун О. В., Зудаев В. П. Роль цитокинов в аутоиммунной деструкции В-клеток у больных сахарным диабетом типа 1, инфицированных HBV и HCV // *Цитокины и воспаление*. 2005. Т. 4, № 3. С. 20–24.

Khamnueva L. Yu., Malov I. V., Andreeva L. S., Shagun O. V., Zudaev V. P. *The role of cytokines in autoimmune destruction of B cells in type 1 diabetes patients infected with HBV and HCV. Tsitokiny i vospalenie* [Cytokines and Inflammation]. 2005, 4 (3), pp. 20-24. [In Russian]

8. Черешнев В. А., Юшков Б. Г., Климин В. Г., Лебедева Е. В. *Имунофизиология*. Екатеринбург: УрО РАН, 2002. 260 с.

Chepeshnev V. A., Yushkov B. G., Klimin V. G., Lebedeva E. V. *Immunofiziologiya* [Immunophysiology]. Ekaterinburg, 2002, 260 p.

9. Чиркин В. В., Карандашов В. И., Палеев Ф. Н. *Иммунореабилитация (патофизиологические и клинические аспекты)*. М.: Медицина, 2003. 400 с.

Chirkin V. V., Karandashov V. I., Paleev F. N. *Immunoreabilitatsiya (patofiziologicheskie i klinicheskie aspekty)* [Immunorehabilitation (pathophysiological and clinical aspects)]. Moscow, Meditsina Publ., 2003, 400 p.

10. Щёголева Л. С. Иммунные реакции у взрослых-северян в условиях стандартной антигенной нагрузки // *Экология человека*. 2010. № 5. С. 11–16.

Shchegoleva L. S. *Immune reactions in adults - northerners*

under standard antigenic load. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2010, 5, pp. 11-16. [In Russian]

11. Экология человека в изменяющемся мире / колл. авторов. Изд. 2-е, доп. Екатеринбург: УрО РАН, 2008. С. 32–37.

*Ekologiya cheloveka v izmenyayushchemsya mire* [Human ecology in a changing world]. Ekaterinburg, 2008, pp. 32-37.

12. Cascao R., Rosario H. S., Fonseca J. E. Neutrophils: Warriors and commanders in immune mediated inflammatory diseases. *Acta reumatol. port.* 2009, 34 (2B), pp. 313-326.

13. Fortun A., Khalil A., Gagne D. Monocytes influence the fate of T cells challenged with oxidised low density lipoproteins towards apoptosis or MHC-restricted proliferation. *Atherosclerosis*. 2001, 156 (1), pp. 11-21.

14. Garaud S., Marva A., Lemain S., Hillion S., Bardon A., Prs J. CD5 promotes IL-10 production in chronic lymphocytic leukemia B cells throth STAT3 and NEAT2 activation. *J. Immunol.* 2011, 186, pp. 4835-4844.

15. Gergely P. Drug-induced lymphopenia: focus on CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> cells. *Drug Saf.* 1999, 21, pp. 91-100.

16. Hengge U. R., Borchard C., Esser S., Schröder M., Mirmohammadsadegh A., Goos M. Lymphocytes proliferate in blood and lymph nodes following interleukin-2 therapy in addition to highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2002, 16 (2), pp. 151-160.

17. Janas M. L., Groves P., Kienzle N., Kelso A. IL-2 regulates perforin and granzyme gene expression in CD8<sup>+</sup> T cells independently of its effects on survival and proliferation. *J. Immunol.* 2005, 175 (12), pp. 8003-8010.

18. Liu N., Liu Ju., Ji Y., Lu P., Wang C., Guo F. C-reactive protein induces TNF- $\alpha$  secretion by p38 MAPK-TLR4 signal pathway in rat vascular smooth muscle cells. *Inflammation*. 2011, 34 (4), pp. 283-290

19. Makimura C., Tokuzo A., Hiromichi M. et al. Prospective study evaluating the plasma concentrations of twenty-six cytokines and response to morphine treatment in

cancer patients. *Anticancer Res.* 2011, 31 (12), pp. 4561-4568.

20. Pericle F., Liu J. H., Diaz J. I., Blanchard D.K., Wei S., Forni G. & Djeu J.Y. Interleukin-2 prevention of apoptosis in human neutrophils. *Eur. J. Immunol.* 1994, 24, pp. 440-444.

21. 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 Ved.* 2001, 164, p. 620.

22. Shen D. T., Ma J. S. Y., Vukmanovic S., Radoja S. Activation of primary T lymphocytes results in lysosome development and polarized granule exocytosis in CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> subsets, whereas expression of lytic molecules confers cytotoxicity to CD8<sup>+</sup> T cells. *J. Leukoc. Biol.* 2016, 80 (4), pp. 827-837.

23. Varin A., Mukhopadhyay S., Herbein G., Gordon S. Alternative activation of macrophages by IL-4 impairs phagocytosis of pathogens but potentiates microbial-induced signalling and cytokine secretion. *Blood*. 2010, 115, pp. 353-362.

24. Weinmann P., Gaegtens P., Walzog B. Bcl-Xl- and Bax- $\alpha$ -mediated regulation of apoptosis of human neutrophils via caspase-3. *Blood*. 1999, 93, pp. 3106-3115.

25. Willis C., Morris J. M., Danis V., Gallery E. D. Cytokine production by peripheral blood monocytes during the normal human ovulatory menstrual cycle. *Hum. Reprod.* 2003, 18 (6), pp. 1173-1178.

#### 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