



Научная статья
УДК [612.114:612.017]:577.112
DOI: 10.37482/2687-1491-Z204

Состояние транспортных систем крови и иммунной системы у практически здоровых жителей Европейского Севера (на примере Архангельской области)

Ксения Олеговна Пашинская* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6774-4598>

*Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаврова
Уральского отделения Российской академии наук
(Архангельск, Россия)

Аннотация. Срыв адаптационных перестроек обусловлен снижением резервных возможностей организма при повышенной нагрузке на функциональные системы в ответ на комплексное воздействие неблагоприятных факторов, в т. ч. климатогеографических. Определение состояния транспортных систем крови и иммунного гомеостаза расширяет представления о функционировании систем организма человека в неблагоприятных условиях Севера. **Цель работы** – оценить состояние транспортных компонентов системы крови во взаимосвязи с иммунным статусом жителей Европейского Севера. **Материалы и методы.** Проведены обследование 789 жителей Архангельской области в возрасте от 21 до 55 лет и анализ параметров системы крови во взаимосвязи с уровнем содержания гаптоглобина, трансферрина, иммуноглобулинов и липидтранспортных комплексов с их структурными лигандами. **Результаты.** У жителей Архангельской области установлены повышенные концентрации трансферрина в 31,8 % случаев, IgM – в 7,6 % случаев, IgE – в 7,8 % случаев, липопротеинов низкой плотности – в 10,2 % случаев и дефицит содержания IgA – в 55,6 % случаев, апоА-I-лиганда липопротеинов высокой плотности – в 56,2 % случаев. Повышенные концентрации трансферрина в крови ассоциированы со сниженным содержанием лимфоцитов CD71⁺, что отображает торможение процессов активации и пролиферации при блокировании сигнала от CD3⁺ рецептора. Снижение на лимфоцитах уровня рецепторов к трансферрину CD71⁺ проявляется нарушением переключения синтеза иммуноглобулинов с формированием дефицита IgA, который компенсируется IgM, IgE. Увеличение содержания иммуноглобулинов обеспечивает более эффективное связывание продуктов обмена со свойствами аутоантигенов (липопротеинов низкой плотности) при нарушении функциональных свойств липопротеинов высокой плотности, обусловленном дефицитом структурного белка апоА-I. Определение транспортных компонентов крови во взаимосвязи с состоянием иммунной системы информативно для оценки риска срыва адаптационных механизмов.

Ключевые слова: гаптоглобин, трансферрин, иммуноглобулины, липопротеины, транспортные системы крови, иммунный статус, адаптационные перестройки, жители Европейского Севера

© Пашинская К. О., 2024

Ответственный за переписку: Ксения Олеговна Пашинская, адрес: 163002, г. Архангельск, просп. Ломоносова, д. 249; e-mail: nefksu@mail.ru

Финансирование: Работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований Федерального исследовательского центра комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаврова Уральского отделения Российской академии наук по теме лаборатории регуляторных механизмов иммунитета Института физиологии природных адаптаций «Механизмы взаимодействия системных и местных иммунных реакций у лиц, работающих в условиях Арктики (пос. Баренцбург, арх. Шпицберген, пос. Ревда и Ловозеро Мурманской области)», № гос. регистрации 122011800217-9.

Для цитирования: Пашинская, К. О. Состояние транспортных систем крови и иммунной системы у практически здоровых жителей Европейского Севера (на примере Архангельской области) / К. О. Пашинская // Журнал медико-биологических исследований. – 2024. – Т. 12, № 3. – С. 347-357. – DOI 10.37482/2687-1491-Z204.

Original article

The State of Blood Transport Systems and the Immune System in Apparently Healthy Residents of the European North of Russia (Arkhangelsk Region)

Kseniya O. Pashinskaya* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6774-4598>

*N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch
of the Russian Academy of Sciences
(Arkhangelsk, Russia)

Abstract. Adaptive restructuring gets disrupted due to a reduction in the body's reserve capacity at increased stress on the functional systems in response to the combined effects of adverse factors, including climatic. Determination of the state of blood transport systems and immune homeostasis broadens our understanding of how human body systems operate under adverse conditions of the North. The **purpose** of this article was to assess the state of the transport components of the blood system in relation to the immune status of the population of the European North of Russia. **Materials and methods.** A survey of 789 residents of the Arkhangelsk Region aged 21 to 55 years was conducted and their blood system parameters were analysed taking into account the levels of haptoglobin, transferrin, immunoglobulins and lipid transport complexes with their structural ligands. **Results.** Residents of the European North of Russia showed increased levels of transferrin in 31.8 %, IgM in 7.6 %, IgE in 7.8 % and low-density lipoproteins in 10.2 % of cases, as well as a deficit in IgA in 55.6 % and high-density lipoprotein apoA-I ligand in 56.2 % of cases. Elevated blood transferrin concentrations are associated with low CD71⁺ lymphocyte count, which reflects the inhibition of activation and proliferation processes when the signal from the CD3⁺ receptor is blocked. A decrease in the level of transferrin CD71⁺ receptors on lymphocytes is manifested in disturbed immunoglobulin class switching with the formation of IgA deficit, which is compensated by IgM and IgE. Increased immunoglobulin content ensures effective binding of metabolic products with autoantigen properties (low-density lipoproteins) when the functional properties of high-density lipoproteins are impaired due to the structural apoA-I deficit. Determination of the transport components of the blood system in relation to the state of the immune system is informative for assessing the risk of disruption of adaptive mechanisms.

Corresponding author: Kseniya Pashinskaya, address: prosp. Lomonosova 249, Arkhangelsk, 163002, Russia;
e-mail: nefksu@mail.ru

Keywords: *haptoglobin, transferrin, immunoglobulins, lipoproteins, blood transport systems, immune status, adaptive restructuring, residents of the European North*

Funding: The work was carried out within the Fundamental Research Programme of N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Institute of Environmental Physiology, Laboratory of Immunoregulatory Mechanisms, on the following topic: “Mechanisms of Interaction Between Systemic and Local Immune Responses in Individuals Working in the Arctic (Barentsburg settlement on the Spitsbergen Archipelago and Revda and Lovozero settlements in the Murmansk Region)”, state registration no. 122011800217-9.

For citation: Pashinskaya K.O. The State of Blood Transport Systems and the Immune System in Apparently Healthy Residents of the European North of Russia (Arkhangelsk Region). *Journal of Medical and Biological Research*, 2024, vol. 12, no. 3, pp. 347–357. DOI: 10.37482/2687-1491-Z204

Воздействие совокупности неблагоприятных факторов Севера на человека сопровождается адаптационными перестройками функциональных систем и проявляется в изменении внутренней среды его организма. Деадаптация возникает в результате срыва приспособительных механизмов и адаптационных перестроек [1]. Срыв адаптации обусловлен снижением резервных возможностей организма при повышенной нагрузке на функциональные системы, в т. ч. в ответ на комплексное воздействие неблагоприятных, экстремальных факторов Севера.

Развитие адаптивных реакций и поддержание резервных возможностей организма человека взаимосвязаны с иммунным гомеостазом. Функциональные иммунодефицитные состояния становятся основой механизмов деадаптации [2].

Сдвиги гомеостаза организм человека регулирует посредством увеличения концентрации в крови транспортных белков, имеющих антиоксидантные, противовоспалительные и иммунорегуляторные свойства. Так, при развитии гипоксии в условиях Севера возникает потребность в транспортных белках крови, участвующих в обмене железа, для обеспечения целесообразной в конкретных условиях кислородтранспортной функции.

Одним из этих белков является трансферрин, который снабжает организм железом, необходимым для поддержания интенсивности процессов эритропоэза и гемоглобинообразования. На фоне интенсификации эритропоэза

происходит ускорение разрушения эритроцитов, в т. ч. во внутрисосудистом русле, что обуславливает потребность в гаптоглобине. Данный белок предотвращает накопление продуктов разрушения свободного гемоглобина, потерю железа, активацию свободнорадикального окисления [3].

В условиях Севера энергетический обмен характеризуется активацией липидного обмена. Посредством активного использования жировых энергетических субстратов, что проявляется в повышенном содержании триглицеридов (ТГ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в крови, происходит компенсация тканевой гипоксии у северян. Рост уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) предотвращает развитие дислипидемии. Нарушение соотношения липидтранспортных комплексов приводит к накоплению продуктов обмена и развитию напряжения метаболических процессов. О последнем свидетельствует повышение содержания иммуноглобулинов в крови. Они являются транспортными структурами и, специфически взаимодействуя с антигенами (аутоантигенами), создают обширную динамическую сеть, которая способствует поддержанию общего гомеостаза организма [4].

Транспортные белки крови участвуют в важных физиологических процессах, и их изучение позволяет расширить представления о функционировании систем организма, в т. ч. в неблагоприятных условиях Севера.

Цель работы – оценить состояние таких транспортных компонентов системы крови, как гаптоглобин, трансферрин, иммуноглобулины и липопротеины с их структурными лигандами, во взаимосвязи с иммунным статусом у жителей Европейского Севера.

Материалы и методы. Обследованы 789 жителей Архангельской области, в т. ч. 572 женщины (72,5 %) и 217 мужчин (27,5 %), зрелого и трудоспособного возраста – от 21 до 55 лет. Поскольку не установлено статистически значимых различий в содержании изучаемых транспортных компонентов системы крови в зависимости от пола и возраста (21–35 и 36–55 лет), испытуемые не были разделены на отдельные выборки.

Работа выполнялась в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации (редакция от 2013 года). Все обследуемые подписали добровольное информированное согласие на участие в эксперименте. Испытуемые являлись клинически практически здоровыми людьми с отсутствием жалоб на недомогание.

У обследуемых лиц проводилось гематологическое исследование крови (гематологический анализатор Sysmex XS-500i). Путем микроскопии мазков крови, окрашенных по методу Романовского–Гимзе, подсчитывалось количество различных форм лейкоцитов и оценивалось их соотношение. В мазках крови определялся уровень агрегации эритроцитов по частоте встречаемости агрегированных клеток на 100 полей зрения. Фагоцитарная активность нейтрофилов изучалась по поглощению клеток латексных частиц при помощи тест-набора «Реакомплекс» (Россия). Выделение мононуклеаров из периферической крови проводилось по методу А. Воупп с последующим иммунофенотипированием лимфоцитов (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD10⁺, CD16⁺, CD19⁺, CD71⁺, CD95⁺) путем непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием моноклональных антител «МедБиоСпектр», «Сорбент», (Москва) и проточной цитометрии на аппарате Epics XL (Beckman Coulter, США) реактивами Immunotech (Beckman Coulter France, Фран-

ция). Данные о содержании субпопуляций лимфоцитов сопоставимы независимо от метода фенотипирования лимфоцитов у жителей Европейского Севера, что свидетельствует об их информативности.

Измерение концентраций цитокинов (TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-10), гаптоглобина, трансферрина, иммуноглобулинов (IgM, IgG, IgA, IgE) и уровня содержания липидтранспортных частиц с их структурными лигандами (ЛПНП, апоЛПВ, апоЛПВ (апоВ), ЛПВП, апоЛПВ (апоА-I)) – в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) на автоматическом анализаторе Evolis (Bio-RAD, Франция) с помощью реагентов, входящих в состав диагностических наборов от компаний Biosource Europe S.A., AccuBind Elisa Microwells, BioSystems, Seramun Diagnostica GmbH, AssayMax Human Haptoglobin, Bender MedSystems, Chronolab AG, Alere Cholestech LDX System, Human APOB, Human APOA1. Концентрация циркулирующих иммунных комплексов определялась при реакции их преципитации раствором полиэтиленгликоля (ПЭГ-6000) в различных концентрациях (3,5; 4,0 и 7,5 %).

Группы сравнения были сформированы с учетом референсных пределов содержания транспортных компонентов системы крови для взрослых: гаптоглобин (300–2000 мг/л), трансферрин (170–340 мг/дл), IgM (0,70–2,2 г/л), IgG (7,0–26,0 г/л), IgA (1,2–5,4 г/л), IgE (20–100 МЕ/мл), ЛПНП (<3,0 ммоль/л), ЛПВП (1,0–1,9 ммоль/л), апоВ (52–138 мг/дл), апоА-I (115–220 мг/дл).

Статистическая обработка результатов проводилась в программе SPSS. Распределение количественных величин и отличие от нормального распределения анализировались при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. В зависимости от условия подчинения/неподчинения закону нормального распределения различия показателей между группами сравнения определялись с использованием *t*-критерия Стьюдента / непараметрического *U*-критерия Манна–Уитни. При уровне достоверности

$p < 0,05$ различия считались статистически значимыми. Описательная статистика представлена в виде среднего арифметического значения и ошибки среднего ($M \pm m$). Взаимосвязь между параметрами устанавливалась при помощи корреляционного анализа. В случае наличия взаимосвязи между параметрами применялся факторный и дисперсионный анализ. С целью оценки отклонений физиологических параметров системы крови от нормы определялся уровень дисбалансов по частоте регистрации повышенных и пониженных концентраций.

Результаты. Средняя концентрация гаптоглобина в крови жителей Архангельской области была установлена у 44,6 % обследуемых лиц ($n = 352$) и составила $1194,86 \pm 32,25$ мг/л, с преимущественным преобладанием содержания в пределах нормы, что не позволило сформировать сопоставимые группы сравнения.

Среднее содержание трансферрина в крови у 94,7 % обследуемых жителей Архангельской области ($n = 747$) составило $295,60 \pm 3,65$ мг/дл, с частотой регистрации пониженного содержания 10,2 % и повышенных концентраций – 31,8 %. Формирование групп сравнения проводилось на основе распределения количественных значений концентрации трансфер-

рина относительно референсного диапазона: 1) пониженные концентрации (<170 мг/дл); 2) норма содержания (170–340 мг/дл); 3) повышенные концентрации (>340 мг/дл).

При повышенных концентрациях трансферрина установлен более низкий уровень лимфоцитов – $(1,88 \pm 0,03) \cdot 10^9$ кл/л против $(2,16 \pm 0,06) \cdot 10^9$ кл/л при нормальном содержании, $p < 0,001$; $r = -0,15$, $p < 0,001$, преимущественно за счет зрелых Т-лимфоцитов $CD3^+$ ($r = -0,19$, $p < 0,001$), лимфоцитов с рецепторами к трансферрину $CD71^+$ ($r = -0,64$, $p < 0,001$) и лимфоцитов $CD95^+$, отображающих уровень процесса апоптоза ($r = -0,21$, $p < 0,001$) (рис. 1).

Статистически значимо уравнение регрессии, при котором снижение содержания лимфоцитов с рецептором к трансферрину $CD71^+$ происходит на фоне увеличения концентрации трансферрина в крови и уменьшения уровня зрелых Т-лимфоцитов $CD3^+$: $CD71^+ = 0,697 - 0,001 \cdot \text{Трансферрин} + 0,55 \cdot CD3^+$ ($R^2 = 0,423$, коэффициенты регрессии значимы при $p < 0,001$, значимость $F < 0,001$). Увеличение трансферрина в крови, у обследуемых лиц обусловлено уменьшением содержания лимфоцитов с рецептором к трансферрину $CD71^+$ на фоне снижения доли активных нейтрофи-

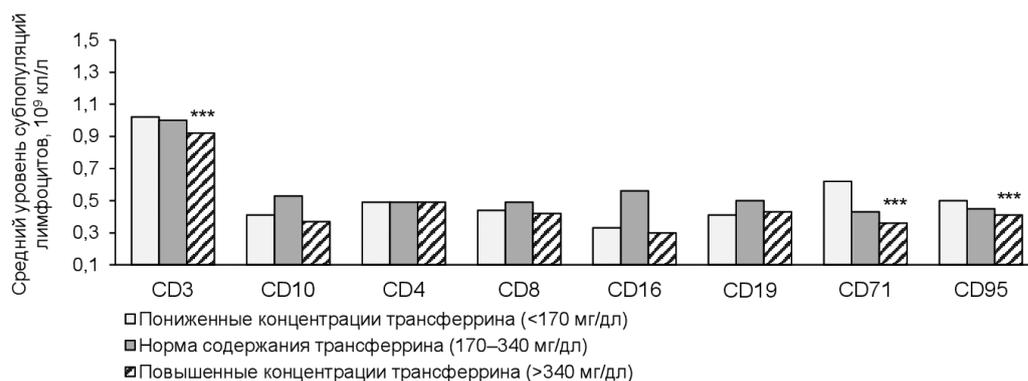


Рис. 1. Содержание лимфоидных популяций при увеличении содержания трансферрина в крови у жителей Европейского Севера: *** – установлены статистически значимые отличия от группы с содержанием трансферрина <170 мг/дл, $p < 0,001$

Fig. 1. Content of lymphoid populations at increased blood transferrin levels in residents of the European North: *** – statistically significant differences from the group with transferrin levels < 170 mg/dl were established, $p < 0.001$

лов: Трансферрин = $581,68 - 457,82 \cdot CD71^+ - 1,29 \cdot$ Доля активных нейтрофилов ($R^2 = 0,423$, $p < 0,001$, $F < 0,001$). Следовательно, между уровнями трансферрина и лимфоцитов с рецептором к трансферрину $CD71^+$ существует обратная взаимосвязь, в т. ч. на уровне изменения рецепторной чувствительности клеток.

Содержание иммуноглобулинов у 55,4 % обследуемых жителей Архангельской области ($n = 437$) находилось в физиологических пределах колебаний: IgM – $1,78 \pm 0,03$ г/л, IgG – $17,64 \pm 0,12$ г/л, IgA – $1,74 \pm 0,07$ г/л, IgE – $48,46 \pm 2,36$ МЕ/мл. Однако установлены дефицит содержания IgA в 55,6 % случаев и повышенные концентрации IgM, IgE в 7,6; 7,8 % случаев соответственно.

Повышенные концентрации IgM и IgE у жителей Архангельской области ассоциированы со снижением концентраций зрелых

T-лимфоцитов $CD3^+$, T-хелперов $CD4^+$, натуральных киллеров $CD16^+$ и доли активных нейтрофильных лейкоцитов (см. таблицу).

По результатам статистического анализа повышение концентрации IgM преимущественно оказывает влияние на снижение уровня натуральных киллеров $CD16^+$ на 20,6 % (см. таблицу), что подтверждается регрессионным анализом. В 20,7 % случаев снижение содержания натуральных киллеров объясняется увеличением концентрации IgM и сокращением доли активных нейтрофильных лейкоцитов: $CD16^+ = -0,08 - 0,03 \cdot IgM + 0,01 \cdot$ Доля активных нейтрофилов ($R^2 = 0,207$, $p < 0,001$, $F < 0,001$).

Содержание ЛПНП, ЛПВП и их лигандов определено у 20,3 % обследуемых жителей Архангельской области ($n = 160$), повышенные концентрации ЛПНП установлены

Показатели системы крови при нормальных и повышенных концентрациях IgM и IgE у жителей Европейского Севера

Blood system parameters at normal and elevated IgM and IgE concentrations in residents of the European North

| Показатель | Референсный интервал | IgM ($M \pm m$) | | IgE ($M \pm m$) | |
|-------------------------------|----------------------|-------------------|-------------------------|-------------------|-------------------------|
| | | Норма | Повышенные концентрации | Норма | Повышенные концентрации |
| Лейкоциты, $\cdot 10^9$ кл/л | 4,00–8,00 | 6,30 \pm 0,09 | 6,62 \pm 0,18 | 6,34 \pm 0,08 | 7,11 \pm 0,40* |
| Нейтрофилы, $\cdot 10^9$ кл/л | 2,00–5,50 | 3,61 \pm 0,06 | 3,87 \pm 0,08 | 3,62 \pm 0,06 | 4,27 \pm 0,30* |
| Лимфоциты, $\cdot 10^9$ кл/л | 1,50–4,00 | 2,04 \pm 0,04 | 2,07 \pm 0,06 | 2,06 \pm 0,03 | 2,01 \pm 0,17 |
| $CD3^+$, $\cdot 10^9$ кл/л | 1,00–2,00 | 1,01 \pm 0,01 | 0,91 \pm 0,02* | 0,99 \pm 0,01 | 0,91 \pm 0,02* |
| $CD10^+$, $\cdot 10^9$ кл/л | 0,05–0,60 | 0,36 \pm 0,01 | 0,36 \pm 0,01 | 0,37 \pm 0,01 | 0,38 \pm 0,02 |
| $CD4^+$, $\cdot 10^9$ кл/л | 0,40–0,80 | 0,53 \pm 0,01 | 0,49 \pm 0,01* | 0,52 \pm 0,01 | 0,44 \pm 0,02* |
| $CD8^+$, $\cdot 10^9$ кл/л | 0,20–0,60 | 0,42 \pm 0,01 | 0,43 \pm 0,01 | 0,42 \pm 0,01 | 0,42 \pm 0,02 |
| $CD16^+$, $\cdot 10^9$ кл/л | 0,03–0,50 | 0,34 \pm 0,01 | 0,27 \pm 0,01** | 0,34 \pm 0,01 | 0,27 \pm 0,01** |
| $CD19^+$, $\cdot 10^9$ кл/л | 0,10–0,70 | 0,43 \pm 0,01 | 0,42 \pm 0,01 | 0,42 \pm 0,01 | 0,41 \pm 0,02 |
| $CD71^+$, $\cdot 10^9$ кл/л | 0,50–1,00 | 0,48 \pm 0,01 | 0,44 \pm 0,01* | 0,47 \pm 0,01 | 0,47 \pm 0,02 |
| $CD95^+$, $\cdot 10^9$ кл/л | 0,50–1,12 | 0,43 \pm 0,01 | 0,44 \pm 0,01 | 0,43 \pm 0,01 | 0,42 \pm 0,02 |
| IFN- γ , пг/мл | 1,50–25,00 | 11,71 \pm 0,37 | 11,94 \pm 0,47 | 11,74 \pm 0,31 | 14,29 \pm 0,51* |
| IL-6, пг/мл | 1,00–20,00 | 11,78 \pm 0,49 | 15,55 \pm 0,78* | 12,61 \pm 0,57 | 14,19 \pm 1,25 |
| Доля активных нейтрофилов, % | 40,00–80,00 | 48,02 \pm 0,37 | 45,48 \pm 0,32* | 47,42 \pm 0,31 | 44,89 \pm 0,41* |

Примечание. Установлены статистически значимые отличия от групп с нормальными концентрациями IgM и IgE: * – $p \leq 0,05$; ** – $p < 0,01$.

в 10,2 % случаев; содержание ЛПВП находится в референсных пределах. У обследованных лиц выявлен дефицит апоВ-лиганда ЛПНП и апоА-I-лиганда ЛПВП в 46,9 и 56,2 % случаев соответственно. Статистически значимые различия параметров системы крови установлены сравнительно минимальных и максимальных значений содержания апоА-I-лиганда ЛПВП (Q_1 и Q_4 -квантиль), что соответствует дефициту и норме содержания апоА-I.

У жителей Архангельской области при дефиците апоА-I-лиганда ЛПВП выявлены более высокие значения соотношения апоВ/апоА-I, чем при его нормальном содержании ($1,07 \pm 0,22$ усл. ед. против $0,39 \pm 0,02$ усл. ед., $p < 0,001$; $r = -0,50$, $p < 0,001$), что свидетельствует о нарушении функциональных свойств ЛПВП. При дефиците апоА-I-лиганда ЛПВП установлены статистически значимое снижение содержания зрелых Т-лимфоцитов $CD3^+$, натуральных киллеров $CD16^+$ и повышение содержания В-лимфоцитов $CD19^+$.

Дефицит апоА-I-лиганда ЛПВП ассоциирован с увеличением концентрации в крови IL-10 ($8,58 \pm 0,97$ пг/мл против $5,62 \pm 0,79$ пг/мл при норме содержания апоА-I, $p < 0,05$), что связано с В-клеточным регуляторным механизмом выработки IL-10 с последующим ингибированием цитотоксической активности Т-лимфоцитов и подтверждается снижением уровня натуральных киллеров $CD16^+$ [5] (рис. 2).

Состояние иммунной системы у обследованных жителей Архангельской области характеризуется дефицитом зрелых Т-лимфоцитов $CD3^+$ в 59,3 % случаев и лимфоцитов с рецептором к трансферрину $CD71^+$ – в 50,9 % случаев, дисиммуноглобулинемией с пониженным уровнем IgA – в 55,6 % случаев, чрезмерной активизацией натуральных киллеров $CD16^+$ – в 6,5 % случаев.

Состояние транспортных компонентов системы крови зависит от состояния регуляторных систем, в т. ч. иммунной. Фоновое

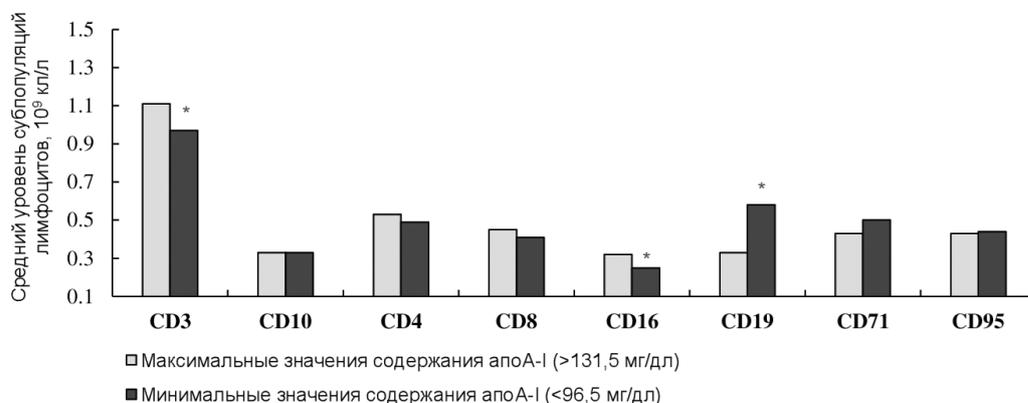


Рис. 2. Содержание лимфоидных популяций в зависимости от уровня содержания апоА-I ЛПВП у жителей Европейского Севера: * – установлены статистически значимые отличия от группы с содержанием апоА-I >131,5 мг/дл, $p < 0,05$; минимальные значения содержания апоА-I соответствуют дефициту (<115 мг/дл), максимальные значения – норме (115–220 мг/дл)

Fig. 2. Content of lymphoid populations depending on the level of HDL apoA-I in residents of the European North: * – statistically significant differences from the group with apoA-I > 131.5 mg/dl were established, $p < 0.05$; minimum apoA-I levels are classified as deficiency (<115 mg/dl), maximum apoA-I levels are classified as the norm (115–220 mg/dl)

состояние иммунной системы у жителей Европейского Севера определяет потребность в транспортных белках крови, реализующих иммунорегуляторную, антиоксидантную и противовоспалительную функции и регуляцию сдвигов гомеостаза (рис. 3).

жанием лимфоцитов с мембранным рецептором к трансферрину $CD71^+$, что отображает обратную взаимосвязь регуляции за счет изменения экспрессии, активности мембранных рецепторов или их шеддинга в межклеточную среду [4, 6]. Через рецепторы, восприимчивые



Рис. 3. Взаимосвязь потребности в транспортных белках крови с состоянием иммунной системы у жителей Европейского Севера. (оЛПНП – окисленно-модифицированные ЛПНП). Курсивом выделены особенности иммунного статуса, подчеркиванием – особенности содержания транспортных компонентов

Fig. 3. Correlation between the need for blood transport proteins and the state of the immune system in residents of the European North

Обсуждение. У жителей Архангельской области установлены повышенные концентрации трансферрина в 31,8 % случаев, IgM – в 7,6 % случаев, IgE – в 7,8 % случаев, ЛПНП – в 10,2 % случаев и дефицит содержания IgA – в 55,6 % случаев, апоА-I-лиганда ЛПВП – в 56,2 % случаев.

Повышение концентраций трансферрина в крови ассоциировано с более низким содер-

к трансферрину, регулируется активация и пролиферация лимфоцитов. В присутствии $CD3^+$ через Т-клеточный рецептор (TCR) стимуляция лимфоцитов идет последовательным путем с повышением экспрессии генов рецепторов к трансферрину ($CD71^+$) и к IL-2 ($CD25^+$). Т-лимфоциты не пролиферируют при блокировке корецептора $CD3^+$, ассоциированного с TCR, который участвует в распознавании анти-

гена с комплексом гистосовместимости (МСН, HLA). Подавление экспрессии CD71, активации, пролиферации Т-лимфоцитов показано при воздействии отрицательных регуляторов, в т. ч. LAG-3, микроРНК miR-320 [7–9]. Следовательно, при подавлении, снижении уровня экспрессии или шеддинге в межклеточную среду рецепторов к трансферрину (CD71⁺) ингибируется активация лимфоцитов. В данных условиях вполне вероятно компенсаторное увеличение содержания трансферрина для обеспечения связывания даже с небольшим количеством рецепторов на поверхности иммунокомпетентных клеток.

Ингибирование рецепторов к трансферрину CD71⁺ оказывает влияние на поглощение железа Т- и В-лимфоцитами с нарушением процесса пролиферации и переключения синтеза иммуноглобулинов [10]. У жителей северных территорий распространено формирование дефицита сывороточного IgA, который компенсируется увеличением концентрации IgE. Активность IgG и IgA снижается при преимущественном преобладании IgM на фоне дефицита Т-клеток с рецептором CD3⁺ [4].

Повышение содержания IgM у жителей Европейского Севера ассоциировано со снижением уровня активности натуральных киллеров CD16⁺, что свидетельствует об их компенсаторной роли в предотвращении напряжения в системе иммунитета в следствии длительного активированного состояния клеточного иммунитета с ростом компонентов клеточного повреждения, разрушения в циркуляции в результате цитотоксической активности натуральных киллеров.

Увеличение синтеза иммуноглобулинов направлено на поддержание гомеостаза организма и обеспечивает эффективное связывание и транспорт компонентов или субстрата, в т. ч. продуктов обмена со свойствами аутоантигенов. Таким образом, повышение концентрации иммуноглобулинов в определенной степени обусловлено увеличением аутоантителообразования.

Аутоантитела обеспечивают транспортные функции по выведению из кровотока ОХС,

ЛПНП, оЛПНП на фоне дисбаланса липидтранспортных комплексов со снижением фракции ЛПВП [11]. Дефицит основного структурного апоА-I-лиганда у жителей Архангельской области, установленный в 56,2 % случаев, приводит к изменению функциональных свойств ЛПВП, в т. ч. к нарушению предотвращения накопления ЛПНП в циркуляции, что подтверждается повышенными концентрациями ЛПНП в 10,2 % случаев.

При дефиците апоА-I-лиганда ЛПВП у жителей Архангельской области наблюдается снижение содержания в крови натуральных киллеров CD16⁺ и увеличение концентрации В-лимфоцитов CD19⁺, что свидетельствует о развитии компенсаторной реакции активации, направленной на предотвращение накопления продуктов метаболизма во внутрисосудистой среде посредством выработки аутоантител и снижение цитотоксической активности Т-лимфоцитов.

Воздействие совокупности неблагоприятных факторов Севера на организм человека сопровождается увеличением концентраций в крови продуктов метаболизма, тканевого обмена, компонентов клеточного распада и разрушения во внутренней среде, что обуславливает потребность в связывании и транспорте для клиренса, элиминации. Недостаточность утилизации и выведения из организма различных продуктов жизнедеятельности является неблагоприятным фактором [4].

Увеличение концентраций продуктов метаболизма ОХС, ЛПНП, оЛПНП обусловлено нарушением механизма их выведения в результате дисфункции ЛПВП-частиц при дефиците основного структурного апоА-I-лиганда. В данных условиях эффективное связывание и клиренс продуктов метаболизма со свойствами аутоантигенов обеспечивается иммуноглобулинами, преимущественно IgM.

Повышенные концентрации IgM в крови ассоциированы с уменьшением активности натуральных киллеров, что способствует снижению уровня компонентов клеточного распада и разрушения, образующихся при цито-

токсическом действии данной субпопуляции лимфоцитов.

Преимущественный синтез IgM проявляется в снижении активности IgA на фоне дефицита Т-лимфоцитов с рецептором CD3⁺. Подавление корцептора лимфоцитов CD3⁺ ассоциируется со снижением уровня рецепторов к трансферрину CD71⁺, что, в свою очередь, обнаруживает потребность в увеличении в

крови концентрации трансферрина, обеспечивающего поддержание иммунологической реактивности.

Изменение содержания транспортных белков крови является отображением биохимических, иммунологических, гематологических перестроек в организме человека при действии неблагоприятных климатогеографических факторов.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Список литературы

1. Gridin L.A. Адаптационные реакции человека в условиях Крайнего Севера // Политика и общество. 2015. № 10(130). С. 1353–1362. <https://doi.org/10.7256/1812-8696.2015.10.15173>
2. Хаснулин В.И., Хаснулин П.В. Современные представления о механизмах формирования северного стресса у человека в высоких широтах // Экология человека. 2012. № 1. С. 3–11.
3. Güleç G.U., Turgut Y.B., Turgut M. Acute Phase Proteins // Encyclopedia of Infection and Immunity / ed. by N.Rezaei. Oxford: Elsevier, 2022. Vol. 4. P. 206–214. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818731-9.00089-6>
4. Добродеева Л.К., Самодова А.В., Карякина О.Е. Взаимосвязи в системе иммунитета. Екатеринбург: РИО УрО РАН, 2014. 198 с.
5. Соколов А.В., Шмидт А.А., Ломакин Я.А. В-клеточное звено в регуляции аутоиммунных заболеваний // Acta Naturae. 2018. Т. 10, № 3(38). С. 11–23.
6. Патракеева В.П., Добродеева Л.К., Гешавец Н.П. Взаимосвязь изменения гематологических и биохимических показателей периферической крови в зависимости от концентрации трансферрина и уровня лимфоцитов CD71⁺ // Sib. J. Life Sci. Agric. 2022. Т. 14, № 1. С. 419–435. <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2022-14-1-419-435>
7. Andrews L.P., Marciscano A.E., Drake C.G., Vignali D.A.A. LAG3 (CD223) as a Cancer Immunotherapy Target // Immunol. Rev. 2017. Vol. 276, № 1. P. 80–96. <https://doi.org/10.1111/imr.12519>
8. Schaar D.G., Medina D.J., Moore D.F., Strair R.K., Ting Y. miR-320 Targets Transferrin Receptor 1 (CD71) and Inhibits Cell Proliferation // Exp. Hematol. 2009. Vol. 37, № 2. P. 245–255. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2008.10.002>
9. Daou Y., Falabrègue M., Pourzand C., Peyssonnaud C., Edeas M. Host and Microbiota Derived Extracellular Vesicles: Crucial Players in Iron Homeostasis // Front. Med. (Lausanne). 2022. Vol. 9. Art. № 985141. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.985141>
10. Cronin S.J.F., Woolf C.J., Weiss G., Penninger J.M. The Role of Iron Regulation in Immunometabolism and Immune-Related Disease // Front. Mol. Biosci. 2019. Vol. 6. Art. № 116. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2019.00116>
11. Лютфалиева Г.Т. Роль аутоантител в регуляции функциональной активности липидтранспортной системы в поддержании метаболизма липидов у жителей Европейского Севера // Мир науки, культуры, образования. 2011. № 3(28). С. 327–330.

References

1. Gridin L.A. Adaptatsionnye reaktzii cheloveka v usloviyakh Kraynego Severa [Human Adaptive Reactions in the Far North]. *Politika i obshchestvo*, 2015, no. 10, pp. 1353–1362. <https://doi.org/10.7256/1812-8696.2015.10.15173>

2. Khasnulin V.I., Khasnulin P.V. Sovremennye predstavleniya o mekhanizmax formirovaniya severnogo stressa u cheloveka v vysokikh shirotax [Modern Concepts of the Mechanisms Forming Northern Stress in Humans in High Latitudes]. *Ekologiya cheloveka*, 2012, no. 1, pp. 3–11.
3. Güleç G.U., Turgut Y.B., Turgut M. Acute Phase Proteins. Rezaei N. (ed.). *Encyclopedia of Infection and Immunity*. Oxford, 2022. Vol. 4, pp. 206–214. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818731-9.00089-6>
4. Dobrodeeva L.K., Samodova A.V., Karyakina O.E. *Vzaimosvyazi v sisteme immuniteta* [Correlations in the Immune System]. Yekaterinburg, 2014. 198 p.
5. Sokolov A.V., Shmidt A.A., Lomakin Y.A. B Cell Regulation in Autoimmune Diseases. *Acta Naturae*, 2018, vol. 10, no. 3, pp. 11–22.
6. Patrakeeveva V.P., Dobrodeeva L.K., Geshavec N.P. Relationship of Changes in Hematological and Biochemical Indicators of Peripheral Blood with the Transferrin Concentration and CD71⁺ Lymphocyte Count. *Sib. J. Life Sci. Agric.*, 2022, vol. 14, no. 1, pp. 419–435 (in Russ.). <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2022-14-1-419-435>
7. Andrews L.P., Marciscano A.E., Drake C.G., Vignali D.A.A. LAG3 (CD223) as a Cancer Immunotherapy Target. *Immunol. Rev.*, 2017, vol. 276, no. 1, pp. 80–96. <https://doi.org/10.1111/immr.12519>
8. Schaar D.G., Medina D.J., Moore D.F., Strair R.K., Ting Y. miR-320 Targets Transferrin Receptor 1 (CD71) and Inhibits Cell Proliferation. *Exp. Hematol.*, 2009, vol. 37, no. 2, pp. 245–255. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2008.10.002>
9. Daou Y., Falabrègue M., Pourzand C., Peyssonnaud C., Edeas M. Host and Microbiota Derived Extracellular Vesicles: Crucial Players in Iron Homeostasis. *Front. Med. (Lausanne)*, 2022, vol. 9. Art. no. 985141. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.985141>
10. Cronin S.J.F., Woolf C.J., Weiss G., Penninger J.M. The Role of Iron Regulation in Immunometabolism and Immune-Related Disease. *Front. Mol. Biosci.*, 2019, vol. 6. Art. no. 116. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2019.00116>
11. Lyutfaliev G.T. Rol' autoantitel v regulyatsii funktsional'noy aktivnosti lipidtransportnoy sistemy v podderzhanii metabolizma lipidov u zhitel'ey Evropeyskogo Severa [The Role of Autoantibodies in the Regulation of Functional Activity Transport System of Lipids in Maintenance of the Metabolism of Lipids at Inhabitants of the European North]. *Mir nauki, kul'tury, obrazovaniya*, 2011, no. 3, pp. 327–330.

Поступила в редакцию 22.02.2024 / Одобрена после рецензирования 26.04.2024 / Принята к публикации 02.05.2024.
Submitted 22 February 2024 / Approved after reviewing 26 April 2024 / Accepted for publication 2 May 2024.