

УДК 612.017.2-053.87(470.1/2)

DOI: 10.37482/2687-1491-Z027

**ФОРМИРОВАНИЕ КЛЕТОЧНЫХ РЕАКЦИЙ
В АДАПТИВНОМ ИММУННОМ ОТВЕТЕ У ЖЕНЩИН 40–60 лет,
ПРОЖИВАЮЩИХ НА СЕВЕРЕ РФ¹**

М.С. Каббани* ORCID: [0000-0002-2330-7123](https://orcid.org/0000-0002-2330-7123)

О.Е. Филиппова* ORCID: [0000-0001-6117-0562](https://orcid.org/0000-0001-6117-0562)

Е.Ю. Шашкова* ORCID: [0000-0002-1735-6690](https://orcid.org/0000-0002-1735-6690)

М.В. Меньшикова* ORCID: [0000-0002-7064-3605](https://orcid.org/0000-0002-7064-3605)

Л.С. Щеголева* ORCID: [0000-0003-4900-4021](https://orcid.org/0000-0003-4900-4021)

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

Устойчивое развитие российских арктических территорий требует формирования благоприятных условий жизни и контроля здоровья населения. Проживание людей в высоких широтах сопровождается воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды, что может приводить к изменению активности жизненных функций, в т. ч. иммунного ответа. Изучение соотношения лимфоидных популяций в периферической крови позволяет выявить возрастное формирование адаптивного иммунного ответа у женщин, родившихся и проживающих на Севере, что особенно важно в условиях повышения пенсионного возраста. Цель данной работы – определить соотношение содержания лимфоидных популяций при адаптивном иммунном ответе у женщин 40–60 лет, родившихся и проживающих на Севере РФ. Обследованы две группы женщин – в возрасте 40–49 и 50–60 лет, проживающих в г. Надым (Ямало-Ненецкий авто-

¹Работа выполнена по теме ФНИР ФГБУН ФИЦКИА РАН «Физиологическая значимость особенностей функциональной и рецепторной активности иммунокомпетентных клеток у людей в экстремальных меняющихся условиях среды» (номер гос. регистрации АААА-А15-1151122810184-6, с 09.12.2019 изменен на АААА-А19-119120990059-4), в соответствии с направлением № 65 Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013–2020 годы с учетом критических технологий РФ согласно указу Президента РФ от 07.07.2011 № 899 (технологии снижения потерь от социально значимых заболеваний). Выбор мест исследования обусловлен значимостью территорий Арктической зоны РФ согласно указу Президента РФ от 02.05.2014 № 296: г. Архангельск, Приморский муниципальный район (Архангельская область), Ненецкий автономный округ, Мурманская область, Ямало-Ненецкий автономный округ.

Ответственный за переписку: Щеголева Любовь Станиславовна, адрес: 163000, г. Архангельск, просп. Ломоносова, д. 249; e-mail: shchegoleva60@mail.ru

Для цитирования: Каббани М.С., Филиппова О.Е., Шашкова Е.Ю., Меньшикова М.В., Щеголева Л.С. Формирование клеточных реакций в адаптивном иммунном ответе у женщин 40–60 лет, проживающих на Севере РФ // Журн. мед.-биол. исследований. 2020. Т. 8, № 4. С. 350–359. DOI: 10.37482/2687-1491-Z027

номный округ) и пос. Пинега (Архангельская область). Использован метод непрямой иммунопероксидазной реакции с моноклональными антителами («Сорбент», Москва). Анализ на иммунный статус включал определение в периферической крови лимфоцитов с маркерами CD3⁺ (зрелые лимфоидные клетки), CD4⁺ (Т-хелперы), CD8⁺ (цитотоксические Т-лимфоциты), CD16⁺ (естественные киллеры), HLA-DR⁺ (активированные В-клетки с рецептором к главному комплексу гистосовместимости II класса). Установлено, что адаптивный иммунный ответ формируется: у 40–49-летних женщин – за счет клеточно-опосредованной цитотоксической активности Т-клеточного звена (CD8⁺, 68,0 % случаев) и благодаря естественным киллерам (CD16⁺, 72,0 %); у женщин 50–60 лет – за счет выраженного дефицита зрелых функционально активных Т-клеток (CD3⁺, 96,3 % случаев), низкой хелперной активности (CD4⁺, 18,5 %) и снижения активации лимфоцитов с рецепторами к главному комплексу гистосовместимости II класса (HLA-DR⁺, 25,9 %), отражающих В-клеточную активность.

Ключевые слова: Т-хелперы, естественные киллеры, клеточно-опосредованная цитотоксичность, адаптивный иммунный ответ, жители Севера РФ.

Развитие Российской Арктики за последние годы приобрело статус крупного национального мегапроекта, призванного обеспечить долгосрочные геэкономические и геополитические интересы развития России. Устойчивое развитие российских арктических территорий возможно лишь в том случае, если наряду с решением политических и экономических вопросов будет достигнут значительный прогресс в улучшении уровня жизни и сохранении здоровья населения. Это обуславливает рост значимости решения социальных проблем и повышения показателей общественного здоровья в системе приоритетов комплексного развития арктических территорий России.

Климатические изменения выступают в качестве фактора риска социально-экономического развития Арктики, поэтому анализ состояния популяционного здоровья населения Российской Арктики, особенно женщин в связи с повышением пенсионного возраста, представляет собой актуальную научную проблему [1]. Воздействие геофизических факторов северных территорий приводит к преждевременному истощению резерва функциональных систем и росту уровня заболеваемости [2].

Тяжесть иммунных заболеваний, таких как атеросклероз, неврологические расстройства, периодонтит и ревматоидный артрит, связана с гендерными различиями. Известно, что

иммунный ответ может модулироваться женскими половыми гормонами [3–5]. Наряду с репродуктивными тканями, рецепторы эстрогена обнаружены в различных группах иммунных клеток, таких как лимфоциты и моноциты. Проведенные исследования показывают, что эстрогены влияют на иммунную систему и процессы, связанные с воспалением, при этом степень влияния зависит от доминирующего типа иммунных клеток и уровня самих эстрогенов, который снижается в 5 раз в пострепродуктивном возрасте по сравнению с репродуктивным [3–5].

Повышенное содержание токсических веществ в окружающей среде является причиной нарушения минерального обмена у северян, которое в свою очередь вызывает расстройство функций различных систем в организме [6, 7]. Кроме того, особая фотопериодика высоких широт также приводит к нарушению минерального обмена, в т. ч. дефициту витамина D и нарушению роста и дифференцировки иммунных клеток, таких как моноциты, Т- и В-лимфоциты, а также изменению гормональной регуляции [8–10]. В связи с проживанием в неблагоприятных климатических условиях Севера формируется напряжение иммунно-структурного гомеостаза, что вызывает состояние гиперглобулинемии, обусловленное увеличением концентрации альфа₁- и гамма-глобулинов [11].

На Севере иммунореактивность характеризуется короткими периодами антителообразования и снижением иммунного ответа [12].

Таким образом, влияние социальных и экологических факторов внешней среды накладывает отпечаток на показатели здоровья женщин на Севере, в частности на формирование адаптивного иммунного ответа. Иммунная система является индикатором адаптационных реакций организма, отражающих степень напряжения в ответ на любое стрессорное воздействие среды.

Цель работы – определить соотношение содержания лимфоидных популяций при адаптивном иммунном ответе у женщин 40–60 лет, родившихся и проживающих на Севере РФ.

Материалы и методы. Работа выполнена в лаборатории физиологии иммунокомпетентных клеток Института физиологии природных адаптаций Федерального исследовательского центра комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаврова Уральского отделения РАН (г. Архангельск). Обследуемые лица являлись практически здоровыми добровольцами, у которых на момент взятия крови не было острых заболеваний (по заключению врача местной поликлиники). Исследование проводили с письменного согласия респондентов с соблюдением основных норм биомедицинской этики в соответствии с документом «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» (Хельсинкская декларация Всемирной Медицинской Ассоциации 1964 года, с изменениями и дополнениями 2013 года). Для исследования брали периферическую венозную кровь из локтевой вены утром натощак.

Исследовали 52 образца периферической крови женщин в возрасте от 40 до 60 лет, проживающих в северных регионах РФ: г. Надым Ямало-Ненецкого автономного округа (экспедиция 2015 года) и пос. Пинега Архангельской области (экспедиция 2010–2011 годов). Обследуемые лица были разделены на группы по возрасту: 1) от 40 до 49 лет (25 человек); 2) от 50 до 60 лет (27 человек).

Анализ включал определение в периферической крови лимфоцитов с маркерами CD3⁺ (зрелые лимфоидные клетки), CD4⁺ (Т-хелперы), CD8⁺ (цитотоксические Т-лимфоциты), CD16⁺ (естественные киллеры), HLA-DR⁺ (активированные В-клетки с рецептором к главному комплексу гистосовместимости II класса). Процентное содержание субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, HLA-DR⁺) определяли методом непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием моноклональных антител («Сорбент», Москва) на препаратах лимфоцитов типа «высушенная капля» с применением пероксидазного конъюгата и окрашиванием раствором хромогена для анализа в иммерсионной микроскопии (Nikon Eclipse 50i).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программ Microsoft Excel 2016 и SPSS 24.0 для Windows. Проверку нормальности распределения количественных показателей осуществляли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Вследствие отсутствия нормального распределения вычисляли медиану и процентильный интервал – Me ($Q1$; $Q3$). Оценку статистической значимости различий для парных независимых выборок проводили с использованием критерия Манна–Уитни, уровнем значимости принимали $p < 0,05–0,01$. Состояние дисбаланса по каждому показателю рассчитывали по факту отклонения значения от диапазона пределов физиологической нормы.

Результаты. Поскольку изучение и осознание механизма адаптивного иммунного ответа у женщин, проживающих на Севере РФ, представляет большой интерес, нами проведена попытка оценить состояние адаптивного иммунного фона трудоспособных женщин в возрасте 40–60 лет с позиции изучения соотношения содержания иммунокомпетентных клеток и с учетом структуры выявленных дисбалансов. Как видно из *табл. 1*, у обследуемых женщин 1-й и 2-й групп анализ выявил дефицит содержания зрелых лимфоидных клеток (медианы – $0,50 \cdot 10^9$ и $0,52 \cdot 10^9$ кл/л соответственно), с от-

Таблица 1

**СОДЕРЖАНИЕ ЛИМФОИДНЫХ СУБПОПУЛЯЦИЙ
В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ЖЕНЩИН, ПРОЖИВАЮЩИХ НА СЕВЕРЕ РФ, *Me (Q1; Q3)*, ·10⁹ кл/л
CONTENT OF LYMPHOID SUBPOPULATIONS
IN THE PERIPHERAL BLOOD OF WOMEN LIVING IN NORTHERN RUSSIA, *Me (Q1; Q3)*, ·10⁹ cells/L**

Маркер лимфоцитов	1-я группа (возраст 40–49 лет)	2-я группа (возраст 50–60 лет)	Пределы физиологической нормы
CD3 ⁺	0,50 (0,38; 0,69)	0,53 (0,36; 0,64)	1,0–1,5
CD4 ⁺	0,43 (0,38; 0,62)	0,51 (0,42; 0,65)	0,4–0,8
CD8 ⁺	0,45 (0,32; 0,66)	0,45 (0,38; 0,71)	0,2–0,4
CD16 ⁺	0,60 (0,49; 0,79)	0,54 (0,39; 0,68)	0,25–0,5
HLA-DR ⁺	0,48 (0,31; 0,64)	0,44 (0,33; 0,54)	0,34–0,72

Таблица 2

**ЧАСТОТА РЕГИСТРАЦИИ ДИСБАЛАНСОВ
ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У ЖЕНЩИН, ПРОЖИВАЮЩИХ НА СЕВЕРЕ РФ, %
RECORDED IMBALANCE RATE IN THE IMMUNOLOGICAL PARAMETERS
OF WOMEN LIVING IN NORTHERN RUSSIA, %**

Содержание популяций лимфоцитов, ·10 ⁹ кл/л	1-я группа (возраст 40–49 лет)	2-я группа (возраст 50–60 лет)	<i>p</i>
CD3 ⁺ , <1,00	92,0	96,3	0,352
CD4 ⁺ , <0,40	44,0	18,5	0,003
CD8 ⁺ , >0,40	68,0	66,7	0,513
CD16 ⁺ , >0,50	72,0	51,9	0,021
HLA-DR ⁺ , >0,72	12,0	11,1	0,590
HLA-DR ⁺ , <0,34	28,0	25,9	0,503

сутствием статистически значимого различия. Изучение частоты регистрации дисбалансов (табл. 2) показало снижение концентрации лимфоцитов с маркерами CD3⁺ у статистически значимо высокой доли обследуемых (92,0 % в 1-й группе и 96,3 % – во 2-й).

Трансмембранные белки CD3⁺ играют ключевую роль в передаче сигналов Т-клеток, а также сигналов через пре-TCR, что необходимо для правильного развития Т-клеток. В большинстве случаев дефицит CD3⁺ имеет тяжелый фенотип комбинированного иммунодефицита, характеризующийся отсутствием

Т-клеток и нормальных, но нефункциональных В-клеток из-за отсутствия Т-хелперных клеток [13, 14]. Следовательно, можно предположить, что дефицит зрелых функционально активных Т-клеток CD3⁺ у женщин северных регионов РФ отражается на всех этапах адаптивных иммунных реакций, что приводит к увеличению риска развития манифестных форм заболеваний, сокращению резервных возможностей иммунного гомеостаза, склонности к хронизации патологии бактериального и вирусного генеза и в дальнейшем – к возможному раннему биологическому старению.

Медианы содержания Т-хелперов составляют $0,43 \cdot 10^9$ кл/л и $0,51 \cdot 10^9$ кл/л у женщин 1-й и 2-й групп соответственно, что находится в пределах физиологических норм. Статистически значимого отличия между группами не отмечено. Дефицит CD4⁺ встречается в 2,4 раза чаще у женщин 1-й группы (44 % случаев), чем у женщин 2-й (18,5 %; $p < 0,01$).

Рецептор CD4⁺ Т-клеток выполняет функцию активации клеток врожденной иммунной системы: В-лимфоцитов, цитотоксических Т-клеток, а также играет критическую роль в подавлении иммунной реакции в качестве Т-регуляторных клеток [15]. Ультрафиолетовое излучение влияет на иммунные реакции путем стимуляции Т-регуляторных клеток, подавляет уровень цитотоксических Т-клеток и естественных киллеров, что снижает сопротивляемость развитию опухолей [16, 17]. Женщины в возрасте от 40 до 49 лет и женщины старше 50 лет имеют разную устойчивость физиологического и психологического состояния [18–20]. Наиболее часто встречающийся дефицит Т-хелперов у женщин 1-й группы по сравнению со 2-й может быть обусловлен влиянием переходного периода на физиологическое и психоэмоциональное состояние, что отражается на всех функциональных системах организма, в т. ч. иммунной.

Высокие концентрации цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8⁺) установлены у женщин обеих групп – медианы составляют $0,45 \cdot 10^9$ кл/л. Статистически значимого различия не обнаружено. Гиперактивация Т-лимфоцитов с маркерами CD8⁺ зарегистрирована у 68,0 % женщин 1-й группы и у 66,7 % женщин 2-й группы.

Концентрация естественных киллеров (CD16⁺) у обследуемых находится выше физиологических норм – медианы составляют $0,60 \cdot 10^9$ и $0,54 \cdot 10^9$ кл/л у лиц 1-й и 2-й групп соответственно. Статистически значимое различие отсутствует. Частота встречаемости повышенных концентраций нормальных киллеров CD16⁺ выявлена у женщин 1-й группы в 72,0 % случаев, что в 1,4 раза чаще, чем у женщин 2-й группы (51,9 %; $p < 0,05$).

Содержание клеток с рецепторами к главному комплексу гистосовместимости класса II (HLA-DR⁺) в крови северянок находится в пределах физиологических норм – медианы составляют $0,48 \cdot 10^9$ и $0,44 \cdot 10^9$ кл/л у лиц 1-й и 2-й групп соответственно. Недостаток содержания лимфоидных популяций HLA-DR⁺ зарегистрирован у 28,0 и 25,9 % женщин 1-й и 2-й групп соответственно. Высокая концентрация HLA-DR⁺ выявлена у 12 % женщин 1-й и 11,1 % женщин 2-й группы.

Молекулы HLA-DR⁺ играют основную роль в процессе регуляции активности всех клеток, а также отражают активность В-клеточного звена иммунитета. Известные исследования указывают на связь между снижением концентрации клеток с рецепторами HLA-DR⁺, иммунодефицитами и хроническими воспалительными процессами [21]. Таким образом, у человека на Севере выраженный дефицит Т-клеток CD3⁺ и относительный дефицит хелперов-индукторов CD4⁺, ассоциативно связанных с активацией рецепторов антигенов гистосовместимости II класса, могут подавлять экспрессию HLA-DR⁺.

Обсуждение. Проведенное исследование подтверждает, что у женщин, проживающих на Севере РФ, с возрастом ускоряется процесс биологического старения за счет разбалансированности в формировании адаптивного иммунного ответа на меняющиеся факторы внешней и внутренней среды. Повышение уровня цитотоксической активности Т-клеточной популяции (CD8⁺ и CD16⁺) по сравнению с общепринятыми физиологическими нормами, обуславливающее риск манифестных проявлений иммунодефицита, у 40–49-летних женщин-северянок регистрируется в 68–72 % случаев (в зависимости от показателя), т. е. в 1,4 раза чаще, чем у женщин 50–60 лет.

Принимая во внимание, что в обследуемых группах лиц женского пола в 92,0 и 96,3 % случаев соответственно отмечается выраженный Т-клеточный иммунодефицит, следует предположить, что цитотоксические популяции лимфоцитов (CD8⁺, CD16⁺) составляют по удельному содержанию значимую часть всех Т-клеток,

что косвенно свидетельствует об их компенсаторной роли при наличии Т-клеточного дефицита. Выявленная компенсация Т-клеточного дефицита за счет высокого удельного содержания цитотоксических лимфоцитов указывает на сокращение резервных возможностей иммунного гомеостаза Т-клеточного звена, особенно у лиц 40–49 лет, что свидетельствует о напряжении клеточного звена иммунитета. Напротив, у женщин 50–60 лет тотальный дефицит всей Т-клеточной популяции сопровождается менее выраженным дефицитом хелперов-индукторов CD4⁺ (в 2,4 раза реже по сравнению в 1-й группой) и цитотоксических клеток (CD8⁺, CD16⁺), что говорит о компенсируемом Т-клеточном дефиците. Можно предположить, что адаптивный иммунный ответ старшей возрастной группы женщин характеризуется истощением резервных возможностей иммунного гомеостаза, что чревато развитием риска формирования вторичных экологически зависимых иммунодефицитов и срывом формирования адекватного иммунного ответа.

Анализ полученных в исследовании данных по соотношению лимфоидных популяций в периферической крови у женщин 40–60 лет, родившихся и проживающих на Севере РФ, позволил определить особенности формирования их адаптивного иммунного ответа: у 40–49-летних женщин – за счет клеточно-опосредованной цитотоксической активности Т-клеточного звена (CD8⁺, CD16⁺); у женщин 50–60 лет – за счет выраженного дефицита зрелых функционально активных Т-клеток (CD3⁺,

96,3 % случаев), низкой хелперной активности (CD4⁺, 18,5 %) на фоне снижения активации лимфоцитов с рецепторами к главному комплексу гистосовместимости II класса (HLA-DR⁺), косвенно свидетельствующих об активности В-клеточного звена.

Полученные в работе данные об особенностях иммунного статуса женщин 40–60 лет, проживающих на Севере РФ, дополняют современные представления о физиологических механизмах развития адаптивных иммунных реакций и позволяют установить основной механизм их формирования – за счет активизации клеточно-опосредованной цитотоксичности и повышения хелперной активности на фоне умеренной активации В-клеточного звена посредством клеток-носителей HLA-DR⁺.

Известно, что активность иммунной системы взаимосвязана с возрастными гормональными изменениями [20, 22, 23]. Таким образом, в группе риска развития вторичных экологически зависимых иммунных дисбалансов, возможно, связанных с гормональной перестройкой организма в период возрастной физиологической перименопаузы, находятся северянки 40–49-летнего возраста. Необходимы дополнительные исследования формирования адаптивного иммунного ответа с учетом гормонального фона обследуемых женщин с целью сохранения их здоровья и организации профилактических мероприятий, что особенно важно в условиях повышения пенсионного возраста.

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Ревич Б.А., Харьковская Т.Л., Подольная М.А. Динамика смертности и ожидаемой продолжительности жизни населения арктического/приарктического региона России в 1999–2014 годах // Экология человека. 2017. № 9. С. 48–58.
2. Добродеева Л.К., Штаборов В.А., Меньшикова Е.А., Добродеев К.Г. Активность иммунных реакций в зависимости от характера питания и состояния органов желудочно-кишечного тракта. Екатеринбург: УрО РАН, 2018. 172 с.
3. Белишева Н.К., Мезгорский В.В. Заболеваемость населения в Заполярье, обусловленная особенностями минерального обмена, при высокой неоднородности природной и техногенной среды // Вестн. Кольск. науч. центра РАН. 2017. № 4. С. 5–21.

4. Candore G., Balistreri C.R., Colonna-Romano G., Lio D., Listì F., Vasto S., Caruso C. Gender-Related Immune-Inflammatory Factors, Age-Related Diseases, and Longevity // *Rejuvenation Res.* 2010. Vol. 13, № 2-3. P. 292–297.
5. Gubbels Bupp M.R., Potluri T., Fink A.L., Klein S.L. The Confluence of Sex Hormones and Aging on Immunity // *Front. Immunol.* 2018. Vol. 9. Art. № 1269.
6. Moulton V.R. Sex Hormones in Acquired Immunity and Autoimmune Disease // *Front. Immunol.* 2018. Vol. 9. Art. № 2279.
7. Белушева Н.К., Петров В.Н. Проблема здоровья населения в свете реализации стратегии развития Арктической зоны Российской Федерации // *Тр. Кольск. науч. центра РАН.* 2013. № 6(19). С. 152–173.
8. Nieminen P., Panychev D., Lyalyushkin S., Komarov G., Nikanov A., Borisenko M., Kinnula V.L., Toljamo T. Environmental Exposure as an Independent Risk Factor of Chronic Bronchitis in Northwest Russia // *Int. J. Circumpolar Health.* 2013. Vol. 72. Art. № 19742.
9. Steinach M., Gunga H.-C. Cold Environments // Gunga H.-C. *Human Physiology in Extreme Environments.* London: Academic Press, 2015. P. 215–272.
10. Dalgård C., Petersen M.S., Schmedes A.V., Brandslund I., Weihe P., Grandjean P. High Latitude and Marine Diet: Vitamin D Status in Elderly Faroese // *Br. J. Nutr.* 2010. Vol. 104, № 6. P. 914–918.
11. Kvaran R., Sigurdsson M.I., Skarphedinsdóttir S.J., Sigurdsson G.H. Severe Vitamin D Deficiency Is Common in Critically Ill Patients at a High Northern Latitude // *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2016. Vol. 60, № 9. P. 1289–1296.
12. Гудков А.Б. Адаптивные реакции организма вахтовых рабочих в Арктике // *Вестн. Сев. (Арктич.) федер. ун-та. Сер.: Естеств. науки.* 2012. № 1. С. 65–70.
13. Мамедова А.А. Механизмы регуляции иммунного ответа на инфекционные антигены у жителей Севера: дис. ... канд. биол. наук. Архангельск, 2006. 118 с.
14. Recio M., Moreno-Pelayo M.A., Kiliç S.S., Guardo A.C., Sanal O., Allende L.M., Pérez-Flores V., Mencía A., Modamio-Høybjør S., Seoane E., Regueiro J.R. Differential Biological Role of CD3 Chains Revealed by Human Immunodeficiencies // *J. Immunol.* 2007. Vol. 178, № 4. P. 2556–2564.
15. Roifman C.M. CD3 δ Immunodeficiency // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2004. Vol. 4, № 6. P. 479–484.
16. Luckheeram R.V., Zhou R., Verma A.D., Xia B. CD4⁺T Cells: Differentiation and Functions // *Clin. Dev. Immunol.* 2012. Vol. 2012. Art. № 925135.
17. Hart P.H., Gorman S., Finlay-Jones J.J. Modulation of the Immune System by UV Radiation: More Than Just the Effects of Vitamin D? // *Nat. Rev. Immunol.* 2011. Vol. 11, № 9. P. 584–596.
18. Vieyra-García P.A., Wolf P. From Early Immunomodulatory Triggers to Immunosuppressive Outcome: Therapeutic Implications of the Complex Interplay Between the Wavebands of Sunlight and the Skin // *Front. Med. (Lausanne).* 2018. Vol. 5. Art. № 232. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6139367/pdf/fmed-05-00232.pdf> (дата обращения: 18.01.2020).
19. Абрамова С.В., Алексеева И.А. Постменопауза: нерешенные проблемы // *Символ науки.* 2015. № 4. С. 203–204.
20. Карахалис Л.Ю., Федорович О.К. Влияние экстрагенитальной, гинекологической патологии в позднем репродуктивном возрасте и перименопаузе на возникновение миом матки // *Кубан. науч. мед. вестн.* 2006. № 3-4. С. 45–50.
21. Ярман С.А. Современные представления о гормональных изменениях в организме женщины при физиологическом и патологическом течении перименопаузального периода // *Журн. акушерства и жен. болезней.* 2008. Т. 57, вып. 1. С. 116–123.
22. Щеголева Л.С., Туманова М.С., Шаикова Е.Ю., Филиппова О.Е. Иммунный статус женщин Приполярья разных возрастных групп с высоким содержанием пролактина // *Рос. иммунол. журн.* 2014. Т. 8(17), № 2(1). С. 178–180.
23. Филиппова О.Е., Шаикова Е.Ю., Щеголева Л.С. Соотношение цитотоксических лимфоцитов и пролактина у женщин Архангельской и Мурманской областей в процессе физиологической регуляции адаптивного иммунного ответа // *Экология человека.* 2019. № 4. P. 25–30.

References

1. Revich B.A., Kharkova T.L., Podolnaya M.A. Mortality Dynamics and Life Expectancy of Population of Arctic/Subarctic Region of the Russian Federation in 1999–2004. *Ekologiya cheloveka (Hum. Ecol.)*, 2017, no. 9, pp. 48–58.
2. Dobrodeeva L.K., Shtaborov V.A., Men'shikova E.A., Dobrodeev K.G. *Aktivnost' immunnykh reaktsiy v zavisimosti ot kharaktera pitaniya i sostoyaniya organov zheludochno-kishechnogo trakta* [The Activity of Immune Reactions Depending on the Type of Diet and the State of the Organs of the Gastrointestinal Tract]. Yekaterinburg, 2018. 172 p.
3. Belisheva N.K., Megorskiy V.V. Zaboлеваemost' naseleniya v Zapolyar'e, obuslovlennaya osobennostyami mineral'nogo obmena, pri vysokoy neodnorodnosti prirodnoy i tekhnogennoy sredy [Morbidity of the Population in the Arctic, Determined by the Peculiarities of Mineral Metabolism Under High Inhomogeneity of the Natural and Technogenic Environment]. *Vestnik Kol'skogo nauchnogo tsentra RAN*, 2017, no. 4, pp. 5–21.
4. Candore G., Balistreri C.R., Colonna-Romano G., Lio D., Listi F., Vasto S., Caruso C. Gender-Related Immune-Inflammatory Factors, Age-Related Diseases, and Longevity. *Rejuvenation Res.*, 2010, vol. 13, no. 2-3, pp. 292–297.
5. Gubbels Bupp M.R., Potluri T., Fink A.L., Klein S.L. The Confluence of Sex Hormones and Aging on Immunity. *Front. Immunol.*, 2018, vol. 9. Art. no. 1269.
6. Moulton V.R. Sex Hormones in Acquired Immunity and Autoimmune Disease. *Front. Immunol.*, 2018, vol. 9. Art. no. 2279.
7. Belisheva N.K., Petrov V.N. Problema zdorov'ya naseleniya v svete realizatsii strategii razvitiya Arkticheskoy zony Rossiyskoy Federatsii [The Murmansk Region's Population Health When Implementing the Strategy of the Development of the Russian Federation's Arctic Zone]. *Trudy Kol'skogo nauchnogo tsentra RAN*, 2013, no. 6, pp. 152–173.
8. Nieminen P., Panychev D., Lyalyushkin S., Komarov G., Nikanov A., Borisenko M., Kinnula V.L., Toljamo T. Environmental Exposure as an Independent Risk Factor of Chronic Bronchitis in Northwest Russia. *Int. J. Circumpolar Health*, 2013, vol. 72. Art. no. 19742.
9. Steinach M., Gunga H.-C. Cold Environments. Gunga H.-C. *Human Physiology in Extreme Environments*. London, 2015, pp. 215–272.
10. Dalgård C., Petersen M.S., Schmedes A.V., Brandslund I., Weihe P., Grandjean P. High Latitude and Marine Diet: Vitamin D Status in Elderly Faroese. *Br. J. Nutr.*, 2010, vol. 104, no. 6, pp. 914–918.
11. Kvaran R., Sigurdsson M.I., Skarphedinsdottir S.J., Sigurdsson G.H. Severe Vitamin D Deficiency Is Common in Critically Ill Patients at a High Northern Latitude. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2016, vol. 60, no. 9, pp. 1289–1296.
12. Gudkov A.B. Adaptivnye reaktsii organizma vakhtovykh rabochikh v Arktike [Adaptive Reactions in Rotation Workers' Bodies in the Arctic Region]. *Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) federal'nogo universiteta. Ser.: Estestvennyye nauki*, 2012, no. 1, pp. 65–70.
13. Mamedova A.A. *Mekhanizmy regulyatsii immunnogo otveta na infektsionnye antigeny u zhiteley Severa* [Regulation Mechanisms of the Immune Response to Infectious Antigens in the Population of the North: Diss.]. Arkhangel'sk, 2006. 118 p.
14. Recio M., Moreno-Pelayo M.A., Kiliç S.S., Guardo A.C., Sanal O., Allende L.M., Pérez-Flores V., Mencía A., Modamio-Høybjør S., Seoane E., Regueiro J.R. Differential Biological Role of CD3 Chains Revealed by Human Immunodeficiencies. *J. Immunol.*, 2007, vol. 178, no. 4, pp. 2556–2564.
15. Roifman C.M. CD3 δ Immunodeficiency. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 2004, vol. 4, no. 6, pp. 479–484.
16. Luckheeram R.V., Zhou R., Verma A.D., Xia B. CD4⁺T Cells: Differentiation and Functions. *Clin. Dev. Immunol.*, 2012, vol. 2012. Art. no. 925135.
17. Hart P.H., Gorman S., Finlay-Jones J.J. Modulation of the Immune System by UV Radiation: More Than Just the Effects of Vitamin D? *Nat. Rev. Immunol.*, 2011, vol. 11, no. 9, pp. 584–596.

18. Vieyra-Garcia P.A., Wolf P. From Early Immunomodulatory Triggers to Immunosuppressive Outcome: Therapeutic Implications of the Complex Interplay Between the Wavebands of Sunlight and the Skin. *Front. Med. (Lausanne)*, 2018, vol. 5. Art. no. 232. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6139367/pdf/fmed-05-00232.pdf> (accessed: 18 January 2020).

19. Abramova S.V., Alekseeva I.A. Postmenopauza: nereshennye problemy [Postmenopause: Unsolved Problems]. *Simvol nauki*, 2015, no. 4, pp. 203–204.

20. Karakhalis L.Yu., Fedorovich O.K. Vliyanie ekstragenital'noy, ginekologicheskoy patologii v pozdnem reproduktivnom vozraste i perimenopauze na vzniknovenie miom matki [Influence of Gynecological, Extragenital Disorders on State of Health in Perimenopause]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*, 2006, no. 3-4, pp. 45–50.

21. Yarman S.A. Sovremennye predstavleniya o gormonal'nykh izmeneniyakh v organizme zhenshchiny pri fiziologicheskom i patologicheskom techenii perimenopauzal'nogo perioda [Contemporary Concepts About Hormonal Changes in the Organism of Woman with the Physiological and Pathologic Course of the Perimenopausal Period]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*, 2008, vol. 57, no. 1, pp. 116–123.

22. Shchegoleva L.S., Tumanova M.S., Shashkova E.Yu., Filippova O.E. Immunnyy status zhenshchin Pripolyar'ya raznykh vozrastnykh grupp s vysokim sodержaniem prolaktina [Immune Status of Women of Different Age Groups with High Prolactin Content Living in the Circumpolar Region]. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal*, 2014, vol. 8, no. 2, pp. 178–180.

23. Philippova O.E., Shashkova E.Y., Shchegoleva L.S. Relations Between Cytotoxic Lymphocytes and Prolactin in Physiological Regulation of the Adaptive Immune Response in Women of the Arkhangelsk and Murmansk Regions. *Ekologiya Cheloveka (Hum. Ecol.)*, 2019, no. 4, pp. 25–30. DOI: 10.33396/1728-0869-2019-4-25-30

DOI: 10.37482/2687-1491-Z027

*Mohammad S. Kabbani** ORCID: [0000-0002-2330-7123](https://orcid.org/0000-0002-2330-7123)

*Oksana E. Filippova** ORCID: [0000-0001-6117-0562](https://orcid.org/0000-0001-6117-0562)

*Elizaveta Yu. Shashkova** ORCID: [0000-0002-1735-6690](https://orcid.org/0000-0002-1735-6690)

*Marina V. Men'shikova** ORCID: [0000-0002-7064-3605](https://orcid.org/0000-0002-7064-3605)

*Lyubov' S. Shchegoleva** ORCID: [0000-0003-4900-4021](https://orcid.org/0000-0003-4900-4021)

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

FORMATION OF CELLULAR RESPONSES IN THE ADAPTIVE IMMUNE RESPONSE OF 40–60-YEAR-OLD WOMEN LIVING IN NORTHERN RUSSIA

Sustainable development of Russian Arctic territories requires creating favourable living conditions and preserving public health. Living in high latitudes, one is exposed to adverse environmental factors, which can lead to changes in the activity of life functions, including the immune response. The study of the lymphoid population ratio allows us to reveal the age-related formation of the adaptive immune response in women born and living in the Russian North, which is especially important given the increasing retirement age. The purpose of this work was to determine the ratio of lymphoid populations in the adaptive immune response in women between the ages of 40 and 60 born and living in the North of the Russian Federation. Two groups of women – aged 40–49 and 50–60 years – living in the

town of Nadym (Yamalo-Nenets Autonomous Okrug) and Pinega settlement (Arkhangelsk Region) were examined using the method of indirect immunoperoxidase reaction with monoclonal antibodies (Sorbent, Moscow). The analysis on the immune status included determining lymphocytes with CD3⁺ (mature lymphoid cells), CD4⁺ (T helper cells), CD8⁺ (cytotoxic T lymphocytes), CD16⁺ (natural killers), and HLA-DR⁺ (activated B cells with major histocompatibility complex class II receptors) markers in the peripheral blood. We found that the adaptive immune response is formed in 40–49-year-old women as a result of cell-mediated cytotoxic activity of the T-cell component (CD8⁺) in 68.0 % and due to natural killers (CD16⁺) in 72.0 % of cases; in women aged 50–60 years, as a result of a pronounced deficiency of mature and functionally active T cells (CD3⁺) in 96.3 %, low helper activity (CD4⁺) in 18.5 %, and decreased activation of lymphocytes with major histocompatibility complex class II receptors (HLA-DR⁺) reflecting B-cell activity in 25.9 % of cases.

Keywords: *T-helper cells, natural killers, cell-mediated cytotoxicity, adaptive immune response, residents of the Russian North.*

Поступила 05.02.2020

Принята 19.06.2020

Received 5 February 2020

Accepted 19 June 2020

Corresponding author: Lyubov' Shchegoleva, address: prosp. Lomonosova 249, Arkhangelsk, 163000, Russian Federation; e-mail: shchegoleva60@mail.ru

For citation: Kabbani M.S., Filippova O.E., Shashkova E.Yu., Men'shikova M.V., Shchegoleva L.S. Formation of Cellular Responses in the Adaptive Immune Response of 40–60-Year-Old Women Living in Northern Russia. *Journal of Medical and Biological Research*, 2020, vol. 8, no. 4, pp. 350–359. DOI: 10.37482/2687-1491-Z027