

УДК 612.017.1(470.1)

## ТРАНСПОРТНЫЕ ФУНКЦИИ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ У ЖИТЕЛЕЙ ЕВРОПЕЙСКОЙ ТЕРРИТОРИИ АРКТИКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

© 2023 г. К. О. Пашинская\*, @, А. В. Самодова\*, Л. К. Добродеева\*

\*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова Уральского отделения Российской академии наук,  
ул. Набережная Северной Двины, 23, Архангельск, 163069 Россия

@E-mail: nefksu@mail.ru

Поступила в редакцию 06.05.2022 г.

После доработки 09.02.2023 г.

Принята к публикации 10.02.2023 г.

В работе представлены данные об уровне содержания сывороточных иммуноглобулинов у жителей Севера и Арктики Европейской территории РФ. У лиц, проживающих в условиях Арктики, средняя концентрация IgM, IgA и IgE выше в 1.4–2.6 раза, частота повышенных концентраций выше в 2.4–8.8 раза. Установлена высокая частота дефицита содержания IgG в 72.3%, что свидетельствует о торможении переключения синтеза антител с преимущественным преобладанием IgM и IgA. В условиях неблагоприятного климата значительно увеличивается и расширяется спектр антигенных структур. Активизация продукции антител обусловлена повышенным уровнем антигенного воздействия на организм и увеличением содержания, многообразия во внутрисосудистой среде продуктов тканевого обмена со свойствами аутоантигенов. Выявлено, что концентрация иммуноглобулинов значима в формировании циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). У жителей Арктики Европейской территории РФ повышенные концентрации IgM и IgA ассоциированы с увеличением содержания нейтрофильных гранулоцитов и цитокина интерферона-гамма (ИФН- $\gamma$ ), что в свою очередь направлено на обеспечение эффективности клиренса продуктов жизнедеятельности в условиях гипоксии.

*Ключевые слова:* иммуноглобулины, нейтрофильные гранулоциты, циркулирующие иммунные комплексы, ИФН- $\gamma$ , Арктика

DOI: 10.31857/S1026347022600364, EDN: WCJDKV

Имуноглобулины кроме распознавания экзогенных и эндогенных антигенов участвуют в поддержании гомеостаза в организме. Стимуляция синтеза антител обусловлена потребностью в связывании субстрата или компонента, обладающего антигенной активностью при увеличении содержания во внутрисосудистой среде для элиминации, транспорта или блокады активности. Иммуноглобулины связывают транспортные формы метаболитов, продукты обмена, продукты жизнедеятельности, продукты клеточного распада, ферменты, токсины и гормоны.

Недостаточность утилизации и выведения из организма различных продуктов жизнедеятельности является патогенетическим фактором большинства социально значимых болезней. Значительное напряжение транспортного обеспечения и недостаточность утилизации продуктов обмена возникает в результате высокого напряжения регуляции метаболических процессов при действии комплекса неблагоприятных климатических условий.

Специфическое связывание и элиминация биологически активных веществ, продуктов клеточного метаболизма, компонентов клеточного распада, растворимых форм мембранных рецепторов происходит иммуноглобулинами с образованием циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Кроме того, иммуноглобулины связывают антигены функционально неактивных и апоптических клеток, окисленные эпитопы липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), функционально не активные белки плазмы крови, что определяет их роль в физиологическом клиренсе для поддержания гомеостаза биологических жидкостей организма (Зиганшина и др., 2013).

Для северян изменение иммунного статуса характеризуется активизацией цитотоксических лимфоцитов (Th1, CD8+), естественных клеток-киллеров (CD16+) и повышенной активностью синтеза иммуноглобулинов на фоне дефицита функционально зрелых лимфоцитов (CD3+) и дефицита фагоцитарной защиты нейтрофильных гранулоцитов (Добродеева, Жилина, 2004). У лиц, ро-

дившихся и проживающих на Севере, происходит активизация образования антител и аутоантител, зависящая от эффективности адаптации к дискомфортным условиям. Высокая активность аутоантителообразования характерна для жителей Арктики, что подтверждается более высокой частотой регистрации повышенных титров лейкоагглютининов, гемагглютининов, аутоантител к тиреоглобулину (Добродеева и др., 2014).

Длительное воздействие экстремально неблагоприятных климатогеографических факторов в условиях Севера и Арктики обуславливает сокращение резервных возможностей организма. Лимитирующим фактором адаптации человека является развитие циркумпольного гипоксического синдрома. Процесс адаптации к гипоксии сопряжен с экспрессией в клетках гипоксией индуцируемого фактора (*hypoxia-inducible factor*, HIF), регулирующие системные и клеточные реакции в ответ на недостаточность кислорода. Кроме того, HIF обеспечивает адаптированность клеток иммунной системы к гипоксическому микроокружению в очагах воспаления.

Рецепторное взаимодействие иммуноглобулинов с моноцитами, макрофагами, нейтрофильными гранулоцитами обуславливает активизацию фагоцитоза. Взаимодействие антител с естественными клетками-киллерами и Т-лимфоцитами приводит к стимуляции антителозависимой цитотоксичности.

Представляло интерес изучение взаимосвязи содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови с иммунологическими параметрами у практически здоровых на период обследования людей, проживающих на Европейской территории РФ за полярным кругом.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено иммунологическое обследование 628 практически здоровых на момент обследования людей, из них 437 – проживающих на Севере (64°57' с.ш.) и 191 – проживающих на территории за полярным кругом Европейской территории РФ (севернее 66°33' с.ш.–67°56' с.ш.). У жителей Европейского Севера и Арктики проведен анализ содержания иммуноглобулинов и частоты регистрации пониженных и повышенных концентраций. Последующий статический анализ параметров иммунологического обследования у жителей Арктики обусловлен высокой частотой регистрации повышенных концентраций IgM, IgA и взаимосвязью увеличения содержания иммуноглобулинов данных классов. Анализируя подгруппу лиц, проживающих в условиях Арктики дополнительно сформированы группы сравнения: 1 – лица с содержанием в крови IgM и IgA в норме ( $n = 38$ ) и 2 – лица с повышенными концентрациями в крови IgM и IgA ( $n = 61$ ) – 99 жителей Мурманской области

(84.85% женского и 15.15% мужского пола в возрасте  $48.19 \pm 1.66$  лет). Территория Мурманской области относится к экстремально-дискомфортной зоне с интенсивным воздействием природно-климатических факторов на организм человека, проявляющимся критическим напряжением адаптационных систем (Селин и др., 2011; Васильев, Селин, 2014; Виноградова, 2015).

Все исследования проводили с согласия волонтеров и в соответствии с требованиями документа “Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации. Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта” (1964 г. с изменением и дополнением от 2013 г.). Критерии включения в исследование: 1) проживание на Европейской территории РФ, входящей в состав Арктической зоны: Архангельская и Мурманская области; 2) заполнение информированного согласия на обследование. Тип исследования: ретроспективный, выборки случайные.

Комплекс иммунологического исследования включал изучение гемограммы, фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов периферической крови. Количество и соотношение клеток гемограммы подсчитывали в мазках крови, окрашенных по методу Романовского–Гимза. Фагоцитарную активность нейтрофилов определяли с помощью тест-набора “Реакомплекс” (Россия). Содержание иммуноглобулинов (IgM, IgG, IgA, IgE) и цитокина интерферон-гамма (ИНФ- $\gamma$ ) в сыворотке крови изучали методом иммуноферментного анализа. Концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови определяли стандартным методом преципитации с использованием 3.5, 4.0, 7.5% ПЭГ-6000. Реакции оценивали с помощью фотометра Multiskan MS (Labsystems, Финляндия) и автоматического иммуноферментного анализатора “Evolis” фирмы “Bio-RAD” (Германия).

Статистическая обработка полученных данных проведена с применением пакета прикладных программ “Statistica 21.0” (StatSoft, США). Результаты представлены в качестве средней арифметической величины и ошибки средней ( $M \pm m$ ). Для сравнения между группами использовали независимый выборочный t-критерий и непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Взаимосвязь между содержанием IgM, IgA и иммунологическими параметрами проанализирована с помощью корреляционного анализа. Для данных двумерного нормального распределения был рассчитан коэффициент корреляции Пирсона. Для двумерных данных ненормального распределения был рассчитан коэффициент корреляции Спирмена. Критический уровень значимости ( $p$ ) в работе принимался равным 0.05.

**Таблица 1.** Среднее содержание и частота регистрации пониженных, повышенных концентраций иммуноглобулинов у жителей Севера и Арктики Европейской территории РФ

Показатель	Предел содержания	Жители Европейского Севера <i>n</i> = 437			Жители Арктики <i>n</i> = 191		
		<i>M</i> ± <i>m</i>	частота регистрации, %		<i>M</i> ± <i>m</i>	частота регистрации, %	
			пониженных уровней	повышенных уровней		пониженных уровней	повышенных уровней
IgM, г/л	0.9–2.2	1.78 ± 0.03	–	7.6	2.57 ± 0.07***	–	63.7
IgG, г/л	7.0–26.0	17.64 ± 0.12	–	–	3.64 ± 0.24***	72.3	–
IgA, г/л	1.2–5.4	1.74 ± 0.07	55.6	4.8	4.63 ± 0.24***	–	42.1
IgE, МЕ/мл	20–100	48.46 ± 2.36	–	7.9	94.70 ± 8.48***	–	18.7

Примечание. Уровень достоверности различия показателей \*\*\* – *p* < 0.001.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У жителей Арктики средняя концентрация IgM, IgA и IgE в периферической венозной крови в 1.4–2.6 раза выше по сравнению с таковыми у лиц, проживающих в более благоприятных климатических условиях. Более высокие значения среднего содержания иммуноглобулинов у жителей Арктики соответствуют норме, однако значительно выше (в 2.4–8.8 раза) частота регистрации повышенных концентраций IgM (>2.2 г/л), IgA (>5.4 г/л) и IgE (>100 МЕ/мл) (табл. 1). Кроме того, у жителей Арктики содержание IgG в 72.3% находилось ниже референсного предела (<7.0 г/л). У 55.6% жителей Севера Европейской территории РФ установлен дефицит содержания IgA (<1.2 г/л) (табл. 1).

Наиболее высокая частота регистрации повышенных уровней иммуноглобулинов у жителей Арктики свидетельствует о длительной активации гуморального звена (Добродеева и др., 2014). Активация антителообразования характерна для жителей Севера и Арктики Европейской территории РФ (Евсеева, 2010).

В более ранних научных исследованиях приведены данные о нарушении гуморального иммунитета у жителей Севера и Арктики Европейской территории РФ. Так, по данным иммунологического обследования коренного населения Мурманской области с 1965 г. по 1992 г. выявлено изменение содержания иммуноглобулинов в крови: снижение концентрации IgG и повышение концентраций IgM, IgA (Шубик, 2011а, б). У практически здоровых жителей Архангельской области установлен дисбаланс гуморальных механизмов иммунной системы с высокими концентрациями IgM, IgG, IgE, аутоантител и ЦИК на фоне низкого уровня содержания IgA, дефицита фагоцитарной защиты нейтрофильных гранулоцитов, недостаточности функционально активных лимфоцитов (CD3+), высокого уровня содержания активированных лимфоцитов (CD25+, CD71+) и

лимфоцитов с цитотоксической активностью (CD8+, CD16+) (Добродеева и др., 2004; Добродеева, 2005; Шеголева и др., 2016).

Переключение синтеза иммуноглобулинов на изотип G, A, E происходит при активации В-лимфоцитов после получения дополнительных ко-стимулирующих сигналов при взаимодействии с Т-хелперами в зародышевых центрах фолликулов периферических лимфоидных органов (Лушова и др., 2019). При действии цитокинов фолликулярных Т-хелперов происходит переключение изотипа иммуноглобулинов. Интерферон-гамма (ИФН-γ) влияет на экспрессию IgG2, интерлейкин-21 (IL-21) способен переключать синтез изотипов на IgG3, IgG1 и IgA, а при совместном действии с интерлейкином-4 (IL-4) способствует продукции IgG1 и IgE (Воронина, Талаев, 2018; Лушова и др., 2019). Переключение синтеза полиреактивных IgM на IgA В-лимфоцитами лимфоидной ткани кишечника возможно без участия Т-хелперов под влиянием активирующих факторов дендритных клеток (He *et al.*, 2007; Pabst, 2012; Brandtzaeg, 2013).

Действие IgA в секретах слизистых оболочек (секреторный IgA, sIgA) направлено на эффективное предотвращение антигенного воздействия на организм (Добродеева и др., 2014). Установлена прямая взаимосвязь сорбционной способности эпителия слизистых с содержанием секреторного и сывороточного IgA (Добродеева и др., 2018). Неэффективность защитного действия IgA обуславливает возможность проникновения большого количества антигенов, в том числе и аллергенов. IgE компенсируют дефицит IgA, широко распространенный на Севере. С дефицитом IgA связано развитие аллергии и аутоиммунного процесса (Добродеева, 2010; Добродеева и др., 2014; Singh *et al.*, 2014).

IgE за счет определения линейных и конформационных эпитопов антигенов отличаются особой чувствительностью в индикации и связывании (Bennich *et al.*, 1976; Maurer *et al.*, 1995; Добродеева, 2010; Добродеева и др., 2014). При рецепторном свя-

**Таблица 2.** Средняя концентрация и частота регистрации повышенных уровней циркулирующих иммунных комплексов у жителей Севера и Арктики Европейской территории РФ

Показатель	Предел содержания	Жители Европейского Севера <i>n</i> = 437		Жители Арктики <i>n</i> = 191	
		<i>M</i> ± <i>m</i>	частота регистрации повышенных уровней, %	<i>M</i> ± <i>m</i>	частота регистрации, повышенных уровней, %
ЦИК IgA, г/л	0.6–3.6	1.25 ± 0.18	–	7.02 ± 0.44***	37.16
ЦИК IgM, г/л	0.6–3.6	2.04 ± 0.21	–	7.69 ± 0.43***	40.71
ЦИК IgG, г/л	0.6–3.6	3.39 ± 0.27	9.84	4.20 ± 0.34*	22.23

Примечание. Уровень достоверности различия показателей \* –  $p < 0.05$ , \*\*\* –  $p < 0.001$ .

звании лимфоцитами, макрофагами и эозинофилами комплекса антиген-IgE реализуется более высокий потенциал антителозависимых реакций и, следовательно, более высокий уровень эффективности связывания, нейтрализации и клиренса антигенов. Повышенные уровни IgE регистрируются у практически здоровых людей, проживающих на Севере Европейской территории РФ в диапазоне 16–40% (Добродеева, 2010). Повышение содержания IgE происходит при развитии аллергических реакций. Паразитарные заболевания (аскаридоз, стронгилоидоз и др.) являются распространенной причиной высокого уровня IgE в крови. Повышенные концентрации IgE наблюдаются при хронических воспалительных процессах, аутоиммунных и опухолевых заболеваниях (Добродеева, 2010; Мачарадзе, 2017).

Установлено, что у жителей Севера и Арктики Европейской территории РФ повышенные концентрации IgE в крови связаны с более высоким уровнем дисбактериоза, инфицированностью паразитами, нарушением толерантности к пищевым и микробным антигенам желудочно-кишечного тракта (Меньшикова, 2015). Существует ассоциация повышенного содержания IgE в период полярной ночи и в дни магнитных бурь. Аномально высокие уровни IgE установлены у лиц, постоянно подвергающихся воздействию малых доз радиации (Гущин, 2000; Манько и др., 2000; Лебедев, Понякина, 2003).

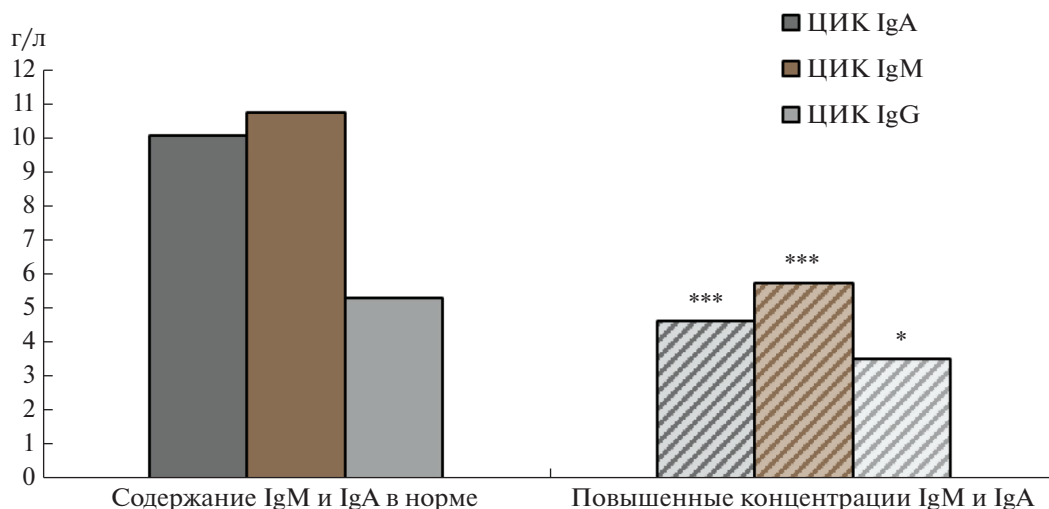
На синтез иммуноглобулинов В-лимфоцитами оказывает влияние перепрограммирование клеток на гликолитический метаболизм при активации NIF в условиях гипоксии, а именно отмечается ухудшение выработки высокоафинных IgG (Krzywinska, Stockman, 2018; Титова и др., 2020). Активность гуморального ответа IgG и IgA снижается при преимущественном преобладании содержания IgM. Таким образом, дисиммуноглобулинемия у обследованных лиц в условиях Арктики проявляется дефицитом IgG на фоне повышенных концентраций IgM и IgA. Торможение переключения синтеза IgM на IgG обуславливает ослабление защитной функции антител в тканях

(Самодова, Цыпышева, 2015). У жителей Европейского Севера дисиммуноглобулинемия подтверждается дефицитом IgA (табл. 1).

В условиях Арктики увеличивается продукция секреторных IgM, IgA и IgE. Указанные классы иммуноглобулинов имеют свои особенности и преимущества перед IgG: наибольшее разнообразие специфического распознавания характерно для IgA, более высокая чувствительность в индикации антигена отличает IgE и самая большая валентность свойственна IgM. Надо полагать, что в условиях неблагоприятного климата значительно расширяется спектр антигенных структур, в том числе трудно идентифицируемых. В неблагоприятных климатических условиях повышенный уровень антигенного влияния активизирует общие системные реакции, увеличивая содержание иммуноглобулинов в крови.

У жителей Арктики выше средняя концентрация циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) с превышением референсного предела содержания (>3.6 г/л) в 22.23–40.71% (табл. 2). Кроме того, в условиях Арктики уровень содержания ЦИК с IgM и IgA больше в 1.67–1.83 раза, чем комплексов с IgG ( $p < 0.001$ ). Значительное превышение концентраций ЦИК с IgA и IgM, по сравнению с таковыми, включающими IgG подтверждает связь активизации системных реакций продукции IgM и IgA.

У жителей Арктики одновременно повышенные концентрации IgM и IgA ассоциировано с увеличением содержания циркулирующих нейтрофильных гранулоцитов (с  $3.23 \pm 0.36$  до  $4.38 \pm 0.32 \times 10^9$  кл/л,  $p < 0.001$ ) выше нормативного уровня ( $>5.5 \times 10^9$  кл/л) в 20.63%. Нейтрофилы имеют все три рецептора к Fc (RI – CD64 или CD89, RII – CD32; RIII – CD16 (Климович, Самойлович, 2006; Нестерова и др., 2011; Зиганшина и др., 2013;). Активизация эффекторных клеточных функций нейтрофильных гранулоцитов происходит при связывании двух молекул FcRI с ЦИК IgA (Климович, Самойлович, 2006). IgM обладают большей активностью в связывании антигенов с последующим удалением ЦИК с IgM



**Рис. 1.** Концентрация иммунных комплексов в зависимости от содержания сывороточных IgM и IgA у жителей Арктики. \* $p < 0.05$ , \*\*\* $p < 0.001$  – достоверность различий при сравнении концентраций ЦИК при повышенных уровнях содержания иммуноглобулинов.

путем рецепторного эндоцитоза нейтрофилами (Зиганшина и др., 2013).

Активизация нейтрофилов при связывании FcR-рецепторов с иммуноглобулинами направлена на клиренс ЦИК (Виноградова и др., 2008; Алиева и др., 2015). Действительно, увеличение содержания нейтрофильных гранулоцитов при повышении концентраций IgM и IgA сопряжено со снижением концентраций ЦИК, содержащих IgM и IgA ( $r = -0.22$ ;  $p < 0.05-0.01$ ). Однако нейтрофильный лейкоцитоз не ассоциирован с активизацией фагоцитарной защиты, поскольку процент активных фагоцитов практически не нарастает ( $48.04 \pm 0.76$  и  $53.52 \pm 1.61$ , %) и не установлено увеличения интенсивности фагоцитоза по фагоцитарному числу (соответственно  $5.02 \pm 0.13$  и  $5.62 \pm 0.17$ , усл. ед.). Нейтрофильные гранулоциты дифференцируются на фагоциты и на клетки с преимущественно секреторными функциями (Yang et al., 2000; Sanchez-Torres et al., 2001; Nathan, 2006; Aguilar-Ruiz et al., 2011). Снижение процента активных фагоцитов обычно сочетается с увеличением супероксид-анион-образующей способности (Гусакова, Новикова, 2013; Добродеева и др., 2021). В миграционные и немиграционные эффекты нейтрофилов вовлечены одни и те же рецепторы к Fc-фрагментам иммуноглобулинов и компонентам комплемента (Zigmond, 1977). Следовательно, увеличение содержания нейтрофилов в крови у лиц, проживающих в неблагоприятных климатических условиях Арктики Европейской территории РФ происходит с активизацией миграционно-транспортной функции. Во внутрисосудистой среде циркулирующие нейтрофилы пребывают в состоянии покоя, не происходит адгезии и продуцирования АФК.

Циркулирующие нейтрофилы выполняют преимущественно роль по поддержанию гомеостаза и выступают в роли антигенпрезентирующих клеток за счет экспрессии рецепторов PRR (паттерн распознающие рецепторы, pattern-recognition receptors), которые распознают молекулярные паттерны, связанные с повреждением (DAMPs) (Галкин, Демидова, 2015).

Как уже было отмечено, у жителей Арктики уровень ЦИК был достоверно ниже при повышении концентраций IgM и IgA (ЦИК IgM  $3.44 \pm 0.25$  против  $7.69 \pm 0.43$  г/л; ЦИК IgA  $3.33 \pm 0.34$  против  $7.02 \pm 0.44$  г/л; ЦИК IgG  $3.40 \pm 0.15$  против  $4.20 \pm 0.34$  г/л,  $p < 0.05-0.001$ ) (рис. 1). Обратная взаимосвязь содержания ЦИК IgA, IgM с уровнем иммуноглобулинов соответствующего класса подтверждает значимость концентрации сывороточных антител в формировании циркулирующих иммунных комплексов.

Повышенные уровни содержания иммуноглобулинов могут тормозить формирование комплекса или повышать активность его диссоциации. По принципу обратимой биомолекулярной реакции связывания при изменении концентрации одного из реагентов соответственно может меняться содержание комплекса, но только при условии, если концентрация еще не достигла полного насыщения. Таким образом, повышенные концентрации иммуноглобулинов могут тормозить формирование ЦИК в результате обеспечения полного насыщения взаимосвязей.

Известно, что величина ЦИК зависит от соотношения входящих в комплекс структур. Малые по массе комплексы, чаще растворимы и способны к диффундированию. Большие комплексы (>50 кДа) всегда содержат избыток антител, легко

перегруппировываются, легко адгезируют и при повышении концентрации данных комплексов возникает возможность преципитации. Повышенные концентрации сывороточных IgM, IgA, IgE могут создавать риск отложения, преципитации ЦИК на различных плотных структурах клеточного и неклеточного строения.

Взаимодействие иммунокомпетентных клеток с ЦИК (антиген-антитело, антиген-компонент комплекса) способствует активизации, мобилизации цитотоксического потенциала, индукции окислительного взрыва, дегрануляции. Связывание ЦИК идет с рецепторами клеток для Fc-фрагмента иммуноглобулинов, для C3, C1 – компонентов комплекса и с любыми частицами, нагруженными их фрагментами. Экзоцитоз гидролитических ферментов и активных форм кислорода (АФК) вызывает лизис ЦИК и транспортирующих клеток. Клетки с низкой метаболической активностью доставляют ЦИК фиксированным макрофагам (Малежик, Карпова, 2008; Ярилин, 2010; Бельченко, 2013; Dobrodeeva *et al.*, 2021).

При повышении концентраций IgM и IgA установлено увеличение содержания ИФН- $\gamma$ , соответственно,  $73.24 \pm 8.21$  против  $17.40 \pm 4.95$  пг/мл;  $p < 0.001$  выше референсного предела содержания ( $>25.0$  пг/мл). ИФН- $\gamma$  продуцируют нейтрофильные гранулоциты, цитотоксические лимфоциты и естественные клетки-киллеры при контакте с микроорганизмами (Radsak *et al.*, 2000; Scapini *et al.*, 2000; Супрун, 2015). ИФН- $\gamma$  обладает иммунорегуляторными свойствами. Под влиянием ИФН- $\gamma$  экспрессируется ген рецептора Fc $\gamma$ RI (CD64) нейтрофильными гранулоцитами в активированном состоянии, усиливая внешний экзоцитоз клеток. ИФН- $\gamma$  индуцирует активацию естественных клеток-киллеров, созревание цитотоксических лимфоцитов и опсонизацию внеклеточных патогенов иммуноглобулинами, секреция которых усиливается при действии данного цитокина при дифференцировке В-лимфоцитов.

Повышение содержания цитокинов в крови свидетельствует о необходимости системной регуляции. ИФН- $\gamma$  через кислород зависимый механизм (АФК-зависимый механизм) в условиях нормоксии и гипоксии способствует стабилизации и активизации гипоксией индуцируемого фактора (HIF) (Haddad, Harb, 2005). В основном активность HIF увеличивается в условиях гипоксии, что приводит к повышению экспрессии генов, которые обеспечивают физиологические реакции адаптации (Michels, 2004). В условиях Арктики гипоксические состояния широко распространены (Авцын, 1985; Ким, 2014, 2015). На клеточном уровне адаптация к гипоксии достигается повышением эффективности путей выработки энергии, активности анаэробного гликолиза и снижением энергопотребляющих процессов (Michels, 2004;

Haddad, Harb, 2005). Обеспеченность лимфоцитов периферической крови АТФ обуславливает активационную и реакционную способность Т-клеток (Зубаткина и др., 2020). Переход клетки на гликолитический тип метаболизма характерен для эффекторных Т-лимфоцитов (Tao *et al.*, 2015). Изучение роли HIF в регуляции направленности и интенсивности метаболизма Т-клеток служит предметом исследований для коррекции иммунных нарушений (Зубаткина и др., 2021).

Под влиянием комплекса неблагоприятных климатических факторов Арктики происходит увеличение антигенного воздействия и увеличение содержания, многообразия продуктов тканевого обмена со свойствами аутоантигенов. Для обеспечения эффективного связывания, транспорта, утилизации, элиминации антигенов и/или аутоантигенов происходит активизация синтеза антител и/или аутоантител, что подтверждается повышенными концентрациями IgM, IgA и ЦИК. Увеличение содержания ИФН- $\gamma$  и нейтрофильных гранулоцитов направлено на повышение эффективности клиренса продуктов жизнедеятельности в условиях гипоксии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышенный уровень антигенного влияния активизирует общие системные реакции у жителей Арктики, увеличивая содержание в крови иммуноглобулинов классов М, А и Е, обладающих повышенной активностью связывания и выявляющих даже малые концентрации разнообразных антигенов.

В условиях неблагоприятного климата значительно увеличивается и расширяется спектр антигенов, в том числе с появлением трудно идентифицируемых антигенных структур и в малых количествах.

Снижение концентрации ЦИК в сыворотке крови ассоциировано с повышением содержания циркулирующих нейтрофильных гранулоцитов с преимущественно секреторной функцией и осуществляющих клиренс комплексов.

Активация секреции ИФН- $\gamma$ , стимулируя кислородзависимые механизмы нейтрофилов и синтез иммуноглобулинов, повышает эффективность клиренса продуктов жизнедеятельности в условиях гипоксии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Авцын А.П. Патология человека на Севере. М.: Медицина, 1985. 416 с.
- Алиева Т.Р., Алиев С.Д., Аллахвердиева Л.И. Изменения концентрации циркулирующих иммунных комплексов, активности компонента и уровня IgE и IgG в крови и лимфе при экспериментальном ана-

- филактическом шоке и феномене Артюса // Иммунология. 2015. № 36(2). С. 107–110.
- Бельченко Д.И.* Функциональная система нелимфоидных клеток в эритроцитарном клиренсе циркулирующих иммунных комплексов // Иммунология. 2013. № 2. С. 88–90.
- Васильев В.В., Селин В.С.* Метод комплексного природохозяйственного районирования и выделение южной границы Российской Арктики // Вестник Кольского научного центра РАН. 2014. № 1(16). С. 64–71.
- Виноградова В.В.* Природно-климатические и биоклиматические условия жизни населения Мурманской области // Известия РАН. Серия географическая. 2015. № 6. С. 90–99.
- Виноградова Ю.Е., Цветаева Н.В., Леках И.В., Варламова Е.Ю., Шинкарина А.П., Саенко А.С.* Свободно циркулирующие и скрытые аутоантитела в сыворотке больных аутоиммунными цитопениями // Иммунология. 2008. Т. 29. № 3. С. 163–166.
- Воронина Е.В., Талаев В.Ю.* Созревание фолликулярных Т-хелперов // Иммунология. 2018. Т. 39. № 4. С. 230–238.  
<https://doi.org/10.18821/0206-4952-2018-39-4-230-238>
- Галкин А.А., Демидова В.С.* Нейтрофилы и синдром системного воспалительного ответа // Раны и раневые инфекции. Журн. им. профессора Б.М. Костюченка. 2015. Т. 2. С. 25–31.  
<https://doi.org/10.17650/2408-9613-2015-2-2-25-31>
- Гусакова Н.В., Новикова И.А.* Функциональная активность нейтрофилов при хронической рецидивирующей герпетической инфекции // Медицинская иммунология. 2013. Т. 15. № 2. С. 169–176.
- Гущин И.С.* Физиология иммуноглобулина Е // Рос. физиол. журн. им. Сеченова. 2000. Т. 86. № 3. С. 268–279.
- Добродеева Л.К.* Содержание иммуноглобулина Е в сыворотке крови у людей, проживающих на Европейской территории России // Экология человека. 2010. № 5. С. 3–10.
- Добродеева Л.К.* Пределы физиологического колебания в периферической крови метаболитов, гормонов, лимфоцитов, цитокинов и иммуноглобулинов у жителей Архангельской области: Информационные материалы. Архангельск, 2005. 52 с.
- Добродеева Л.К., Балашова С.Н., Добродеев К.Г.* Нейтропения и регуляция иммунитета у человека в условиях Арктики. Екатеринбург: УрО РАН, 2021. 198 с.
- Добродеева Л.К., Жилина Л.П.* Иммунологическая реактивность и состояние здоровья населения Архангельской области. Екатеринбург: УрО РАН, 2004. 180 с.
- Добродеева Л.К., Самодова А.В., Карякина О.Е.* Взаимосвязи в системе иммунитета. Екатеринбург: РИО УрО РАН, 2014. 198 с.
- 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. 171 с.
- Евсеева И.В.* Показатели иммунного статуса в двух коренных этнических группах севера // Экология человека. 2010. № 10. С. 37–41.
- Зиганшина М.М., Бовин Н.В., Сухих Г.Т.* Естественные антитела как ключевой элемент механизма, поддерживающего гомеостаз в иммунной системе // Иммунология. 2013. № 5. С. 277–282.
- Зубаткина О.В., Добродеева Л.К., Попов А.А., Самодова А.В., Круглов С.Д.* Обеспеченность аденозинтрифосфатом лимфоцитов периферической крови у жителей Европейского севера России // Экология человека. 2020. № 8. С. 20–25.  
<https://doi.org/10.33396/1728-0869-2020-8-20-25>
- Зубаткина О.В., Добродеева Л.К., Самодова А.В., Круглов С.Д.* Уровень внутриклеточных регуляторов метаболизма лимфоцитов периферической крови у жителей Европейского севера России // Экология человека. 2021. № 9. С. 43–47.  
<https://doi.org/10.33396/1728-0869-2021-9-43-47>
- Ким Л.Б.* Влияние полярного стажа на кислородтранспортную функцию крови у северян различного возраста // Арктика и Север. 2014. № 17. С. 150–162.
- Ким Л.Б.* Транспорт кислорода при адаптации человека к условиям Арктики и кардиореспираторной патологии. Новосибирск: Наука, 2015. 216 с.
- Климович В.Б., Самойлович М.П.* Иммуноглобулин А (IgA) и его рецепторы // Медицинская Иммунология. 2006. Т. 8. № 4. С. 483–500.
- Лебедев К.А., Понякина И.Д.* Иммунная недостаточность (выявление и лечение). М.: Медицинская книга, 2003. 443 с.
- Лушова А.А., Жеремян Э.А., Астахова Е.А., Спиридонова А.Б., Бязрова М.Г., Филатов А.В.* Субпопуляции В-лимфоцитов: функции и молекулярные маркеры // Иммунология. 2019. Т. 40. № 6. С. 63–76.  
<https://doi.org/10.24411/0206-4952-2019-16009>
- Малежик Л.П., Карпова Н.И.* Фагоцитоз, гомеостаз и розеткообразование у детей при острой респираторной вирусной инфекции // Российский иммунологический журн. 2008. Т. 2(11). № 2–3. С. 333.
- Манько В.М., Орадовская И.В., Лусс Л.В., Пинегин Б.В., Ильина Н.И., Киселев М.Ф., Галкин Г.Н.* Разработка и внедрение системы комплексного иммунологического мониторинга за персоналом объектов по уничтожению ядерного оружия // Иммунология. 2000. № 1. С. 49–56.
- Мачарадзе Д.Ш.* Современные клинические аспекты оценки уровней общего и специфических IgE // Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского. 2017. С. 121–127.
- Меньшикова Е.А.* Влияние характера питания на иммунные реакции жителей Севера // Экология человека. 2015. № 12. С. 10–15.
- Нестерова И.В., Евглевский А.А., Фомичева Е.В., Колесникова Н.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А., Ломтаидзе Л.В., Коков Е.А., Кокова Л.Н.* Особенности спонтанной и индуцированной реструктуризации хроматина и функционирования кислородзависимых цитотоксических механизмов нейтрофильных гранулоцитов при колоректальном раке //

- Российский аллергологический журн. 2011. Т. 5. № 3/4. С. 254–261.
- Самодова А.В., Цытышева О.Б.* Соотношение внеклеточного пула рецепторов и уровня иммунных реакций у людей, проживающих в условиях Заполярья // Экология человека. 2015. № 12. С. 21–27.
- Селин В.С., Васильев В.В., Широкова Л.Н.* Российская Арктика: география, экономика, районирование. Апатиты: КНЦ РАН, 2011. 203 с.
- Супрун Е.Н.* Цитокины и аутоантитела к ним (часть 1) // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2015. № 4. С. 44–49.
- Титова О.В., Кузубова Н.А., Лебедева Е.С.* Роль гипоксического сигнального пути в адаптации клеток к гипоксии // РМЖ. Медицинское обозрение. 2020. № 4. С. 207–213.  
<https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-4-207-213>
- Шубик В.М.* Последствия ядерных испытаний на Новой Земле. Здоровье жителей Крайнего Севера, проживающих вблизи Северного ядерного полигона // Медицина экстремальных ситуаций. 2011а. № 4(38). С. 71–79.
- Шубик В.М.* Проблемы экологической иммунологии на Крайнем Севере // Междисциплинарный научный и прикладной журн. “Биосфера”. 2011б. Т. 3. № 3. С. 391–408.
- Щеголева Л.С., Сергеева Т.Б., Шашкова Е.Ю., Филиппова О.Е., Поповская Е.В.* Особенность иммунологической активности периферической крови у лиц разных возрастных групп Приполярного региона // Экология человека. 2016. № 8. С. 15–20.
- Ярилин А.А.* Иммунология. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2010. 749 с.
- Aguilar-Ruiz S.R., Torres-Aguilar H., Gonzalez-Dominguez E., Narvaez J., Gonzalez-Perez G., Vargas-Ayala G., Meraz-Rios M.A., Garcia-Zepeda E.A., Sanchez-Torres C.* Human CD16+ and CD16– monocyte subsets display unique effector properties in inflammatory conditions in vivo // J. Leukocyte Biol. 2011. V. 90. № 6. P. 1119–1131.  
<https://doi.org/10.1189/jlb.0111022>
- Bennich H.H., Johansson S.G.O., Bahr-Lindstrom H., Karlsson T.* Structure of immunoglobulin (IgE) // Molecular and Biological Aspects of the Acute Allergic Reaction. 1976. V. 1. P. 175–194.
- Brandtzaeg P.* Secretory IgA: designed for antimicrobial defense // Front. Immunol. 2013. V. 4. P. 222–239.  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00222>
- Dobrodeeva L.K., Samodova A.V., Balashova S.N., Pashinskaya K.O.* Intercellular Interactions in Peripheral Venous Blood in Practically Healthy Residents of High Latitudes // BioMed Research International. 2021. V. 2021. 11 p.  
<https://doi.org/10.1155/2021/7086108>
- Haddad J.J., Harb H.L.* Cytokines and the regulation of hypoxia inducible factor (HIF)-1 $\alpha$  // International Immunopharmacology. 2005. V. 5. № 3. P. 461–483.  
<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2004.11.009>
- He B., Xu W., Santini P.A., Polydorides A., Chiu A., Estrella J., Shan M., Chadburn A., Villanacci V., Plebani A., Knowles D.M., Rescigno M., Cerutti A.* Intestinal bacteria trigger T-cell-independent IgA2 class switching by epithelial cell secretion of the cytokine APRIL // Immunity. 2007. V. 26. № 6. P. 812–826.  
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2007.04.014>
- Krzywinska E., Stockman C.* Hypoxia, metabolism and immune cell function // Biomedicines. 2018. V. 6. № 2. P. 56–76.  
<https://doi.org/10.3390/biomedicines6020056>
- Maurer D., Ebner C., Reininger B., Fiebiger E., Kraft D., Kinnet J.P., Stingl G.* The High affinity receptor (Fc $\epsilon$ RI) mediates IgE-dependent allergen presentation // J. Immunology. 1995. V. 154. № 12. P. 6285–6290.
- Michels C.* Physiological and pathological responses to hypoxia // American J. Pathology. 2004. V. 164. № 6. P. 1875–1882.  
[https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63747-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63747-9)
- Nathan C.* Neutrophils and immunity: challenges and opportunities // Nature Reviews. Immunology. 2006. V. 6. № 3. P. 173–182.  
<https://doi.org/10.1038/nri1785>
- Pabst O.* New concepts in the generation and function of IgA // Nature Rev. Immunol. 2012. V. 12. № 12. P. 821–832.  
<https://doi.org/10.1038/nri3322>
- Radsak M., Iking-Konert C., Stegmaier S., Andrassy K., Hansch G.M.* Polymorphonuclear neutrophils as accessory cells for T-cell proliferation // Immunology. 2000. V. 101. № 4. P. 521–530.  
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2567.2000.00140.x>
- Sanchez-Torres C., Garcia-Roto S., Cornejo-Cortes M.A., Rivas-Carvalho A., Sanchez-Schmitz G.* CD16+ and CD16– human blood monocyte subsets differentiate in vitro to dendritic cells with different abilities to stimulate CD4+ T-cells // Int. Immunol. 2001. V. 13. № 2. P. 1571–1581. DOI 10.1093/intimm/13.12.1571
- Scapini P., Lapinet-Vera J., Gasperini S., Calzetti F., Bazzoni F., Cassatella M.A.* The neutrophil as a cellular source of chemokines // Immunological Reviews. 2000. V. 177. № 1. P. 195–203.  
<https://doi.org/10.1034/j.1600-065x.2000.17706.x>
- Singh K., Chang C., Gershwin M.E.* IgA deficiency and autoimmunity // Autoimmun. Rev. 2014. V. 13. P. 163–177.  
<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.10.005>
- Tao J.H., Barbi J., Pan F.* Hypoxia-inducible factors in T lymphocyte differentiation and function // The American Journal of Physiology: Cell Physiology. 2015. V. 309. № 9. P. 580–589.  
<https://doi.org/10.1152/ajpcell.00204.2015>
- Yang D., Chen Q., Chertov O., Oppenheim J.J.* Human neutrophil defensins selectively chemoattract naive T and immature dendritic cells // J. Leukoc. Biol. 2000. V. 68. № 1. P. 9–14.
- Zigmond S.H.* Ability of polymorphonuclear leucocytes to orient in gradients of chemotactic factors // J. Cell. Biol. 1977. V. 75. P. 606–616.  
<https://doi.org/10.1083/jcb.75.2.606>



## Transport Functions of Serum Immunoglobulins Among the Residents of the European Arctic of the Russian Federation

К. О. Pashinskaya<sup>1, #</sup>, А. V. Samodova<sup>1</sup>, and L. K. Dobrodeeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Embankment of the Northern Dvina street, 23, Arkhangelsk, 163069 Russia*

<sup>#</sup>*e-mail: nefksu@mail.ru*

The paper presents data on the level of serum immunoglobulins in residents of the North and Arctic of the European territory of the Russian Federation. In people living in the Arctic, the average concentration of IgM, IgA and IgE is 1.4–2.6 times higher, the frequency of elevated concentrations is 2.4–8.8 times higher. A high frequency of IgG deficiency of 72.3% was established, which indicates inhibition of switching of antibody synthesis with a predominant predominance of IgM and IgA. In an unfavorable climate, the spectrum of antigenic structures increases and expands significantly. Activation of antibody production is due to an increased level of antigenic effects on the body and an increase in the content, diversity in the intravascular environment of tissue metabolism products with the properties of autoantigens. It was revealed that the concentration of immunoglobulins is significant in the formation of circulating immune complexes (CIC). In residents of the Arctic of the European territory of the Russian Federation, increased concentrations of IgM and IgA are associated with an increase in the content of neutrophil granulocytes and interferon-gamma cytokine (IFN- $\gamma$ ), which in turn is aimed at ensuring the effectiveness of the clearance of waste products in hypoxia.

*Keywords:* immunoglobulins, neutrophilic granulocytes, circulating immune complexes, IFN- $\gamma$ , Arctic