МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова»

Кафедра физиологии и морфологии человека
(наименование выпускающей кафедры)

Каббани Мохаммад Сохиб
(фамилия, имя, отчество студента)

Институт	ВШЕНиТ	курс	2	группа	301564	

06.04.01 «Биология»
Магистерская программа «Физиология человека и животных»

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА
(МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ)

Физиологические реакции лимфоидных клеток у человека в условиях Арктики
(обозначение)

Утверждена приказом № 376 от « 15 » 02. 2017 г.

Руководитель диссертации			Щёголева Л.С.
Консультанты			
Нормоконтроль			Щёголева Л.С.
Рецензент			Сидоровская О.Е
Зав. кафедрой			Соколова Л.В
	(подпись)	(дата)	(инициалы, фамилия)

Постановление Государственной экзаменационной комиссии от _____
Признать, что студент Каббани М.С.
(инициалы, фамилия)
выполнил и защитил магистерскую диссертацию с оценкой _____

Председатель ГЭК Секретарь ГЭК _____

Архангельск 2017

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова»
Высшая школа естественных наук и технологий
(наименование института)
Кафедра физиологии и морфологии человека
(наименование выпускающей кафедры)

ЗАДАНИЕ ДЛЯ ПОДГОТОВКИ ВЫПУСКНОЙ КВАЛИФИКАЦИОННОЙ РАБОТЫ (МАГИСТЕРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ)

Студенту 2 курса Каббани Мохаммаду Сохибу
(фамилия, имя, отчество)

06.04.01 «Биология»
Магистерская программа «Физиология человека и животных»
(код и наименование направления подготовки/специальности)
Тема ВКР
«Физиологические реакции лимфоидных клеток у человека в условиях Арктики»

Утверждено протоколом
заседания кафедры № _____от «____» ____ 201 г.

Срок сдачи выпускником законченной работы «____» _____ 201 г.

Исходные данные к работе
материалы лабораторных исследований, результаты статистической обработки данных, использование научной и учебной литературы.

Основные разделы работы
Определения, обозначения и сокращения. Введение. 1. Обзор литературы. 2. Материалы и методы исследования. 3. Результаты исследования и их обсуждение. 4. Выводы. Список использованных источников.

Перечень подлежащих разработке вопросов
Цель исследования — Выявить особенности иммунного статуса у женщин 40-60 лет, проживающих в Ямало-Ненецком автономном округе г. Надыме и пос. Пинега Архангельской области.
Задачи:
- Изучить лейкоцитарную формулу у женщин 40-60 лет, проживающих в Ямало-Ненецком автономном округе г. Надыме и пос. Пинега Архангельской области;
- Установить уровень концентрации фенотипов лимфоцитов ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD5^+$, $CD8^+$, $CD10^+$, $CD16^+$, $CD25^+$, $CD71^+$, $CD95^+$, $HLADR^+$) у обследованных женщин 40-60 лет;

- Определить частоту регистрации и варианты иммунных дисбалансов у обследованных женщин;

Перечень обязательных приложений к работе

Перечень графического материала
Рисунки – 16.
Таблицы – 4.
База проведения исследований и внедрения результатов поиска

ФГБУН Институт физиологии природных адаптаций УрО РАН

Консультанты по работе
по разделу _____ _____ _____
должность, инициалы, фамилия
по разделу _____ _____ _____
должность, инициалы, фамилия
по разделу _____ _____ _____
должность, инициалы, фамилия

Дата выдачи задания «14» 10 2016 г.

Руководитель ВКР _____ д.б.н., проф. Л.С. Щёголева
подпись инициалы, фамилия

Задание принял к исполнению «__»_____ _____201 г.

Подпись студента _____

АННОТАЦИЯ

Работа представлена на 80 листах, содержит 4 таблицы, 16 рисунков, 144 литературных источников.

Цель работы: Выявить особенности иммунного статуса у женщин 40-60 лет, проживающих в Ямало-Ненецком автономном округе г. Надыме (Западно-Сибирской равнины РФ) и пос. Пинега Архангельской области (Европейского Севера России).

Задачи: 1. Изучить лейкоцитарную формулу у женщин 40-60 лет, проживающих в Ямало-Ненецком автономном округе г. Надыме и пос. Пинега Архангельской области.

2. Установить уровень концентрации фенотипов лимфоцитов ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD5^+$, $CD8^+$, $CD10^+$, $CD16^+$, $CD25^+$, $CD71^+$, $CD95^+$, $HLADR^+$) у обследованных женщин 40-60 лет.

3. Определить частоту регистрации и варианты иммунных дисбалансов у обследованных женщин.

Материалы и методы. Содержание лейкоцитов определяли стандартным методом подсчета клеток в камере Горяева, лейкоцитарные формулы определяли по мазку крови, окрашенному по Романовскому-Гимзе помещают под микроскоп с иммерсионным объективом и подсчитывают разные формы лейкоцитов, и содержание фенотипов лимфоцитов определяли методом непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием моноклональных антител типа «высушенная капля» (НПЦ «МедБиоСпектр», Россия).

Научно-практическая значимость исследования. Полученные в работе данные об особенностях иммунного статуса у женщин 40-60 лет, проживающих в Ямало-Ненецком автономном округе г. Надыме и пос. Пинега Архангельской области, дополняют современные представления о физиологических механизмах развития адаптивных иммунных реакций у лиц , проживающих в различных географических территориях. Результаты исследования могут быть использованы в практическом применении как база данных по иммунофизиологическому профилю женщин для разработки профилактических мероприятий,

мер по предупреждению развития вторичных экологически зависимых иммунодефицитов, связанных с условиями жизни на Европейском Севере РФ, по сохранению здоровья женского населения. Полученные данные о соотношении фенотипов лимфоцитов периферической крови у лиц женского пола, проживающих в условиях Европейского Севера России и Западно-Сибирской равнины, расширяют представления об индивидуальной адаптивной способности организма и вносят существенный вклад в знания экологической физиологии. Установленные в исследовании механизмы активации каждого этапа развития иммунных реакций, зависящие от уровня выраженности предшествующего, могут быть использованы в качестве прогноза состояния здоровья лиц позднего репродуктивного возраста, позволят разработать профилактические меры раннего биологического старения, а также для обоснования компенсационных мероприятий населению.

Научная новизна исследования. Впервые установлены уровни снижения относительного содержания зрелых Т-клеток (ниже 40%), обусловливающие риск манифестных проявлений иммунодефицита у женщин Западно-сибирской равнины; доказана взаимосвязь общего содержания циркулирующих лимфоцитов и уровня концентраций в крови молодых форм нейтрофилов. Показана обратная зависимость концентраций в крови фенотипов $CD4^+$ Т-лимфоцитов с концентрацией $CD8^+$ и $CD16^+$. Впервые в сравнительном аспекте изучено различие уровней участия в активации иммунокомпетентных клеток интерлейкина-2, трансферрина и антигенов HLADR-II в обеспечении иммунного гомеостаза у женщин 40-60 лет, проживающих в условиях Европейского Севера России и Западно-Сибирской равнины. В результате проведённого комплексного исследования физиологических реакций иммунной системы выявлены особенности формирования иммунных дисбалансов у жителей Европейского Север России (Т-клеточная активация) и Западно-Сибирской равнины (В-клеточная активация). Получены доказательства того, что разнообразные соотношения фенотипов лимфоцитов на фоне выраженного дефицита зрелых дифференцированных их форм (CD3, CD4), пониженного содержания клеток с рецепторами CD71, CD95,

повышенных концентраций (CD10, CD8, CD16) формируют этапы иммунного ответа, регулируют его направленность, продолжительность и свидетельствуют о компенсаторно-приспособительном механизме адаптивного иммунного ответа.

Выпускная квалификационная работа (магистерская диссертация) выполнена в соответствии с планом и заданием кафедры физиологии и морфологии человека, Северного (Арктического) федерального университета имени М.В. Ломоносова, Высшей школы естественных наук и технологий.

Апробация работы. Основные результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на научных семинарах ФГБУН ФИЦКИА Российской академии наук Института физиологии природных адаптаций, г. Архангельск (2016-17), Архангельском отделении физиологического общества имени И.П. Павлова (г. Архангельск, 2017); на международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы естественных и математических наук в России и за рубежом», г. Новосибирск, 2016; «Природные ресурсы и комплексное освоение прибрежных районов Арктической зоны», Архангельск, 2016; в материалах X международной научно-практической конференции. North Charleston, USA, 2016. Основные положения диссертационной работы отражены в 5 научных публикациях, в том числе: 2 в журналах, рекомендованных по списку ВАК для защиты диссертаций.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ 8
ВВЕДЕНИЕ 9
1.ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 13
1.1 Эколого-климатическая характеристика европейского севера 13
1.2 Эколого-климатическая характеристика азиатского севера 25
1.3 Характеристика иммунологических параметров, изучаемых в работе 35
2.МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 42
3.РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ 45
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 65
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 67

ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

В настоящем текстовом документе применяются следующие определения, обозначения и сокращения:

* – статистическая значимость, 0,05 <p <0,01;

** - статистическая значимость, 0,01 <p <0,001;

*** - статистическая значимость, p <0,001;

p – Уровень значимости;

r – Коэффициент ранговой корреляции Пирсона;

$CD3^+$ - зрелые Т-лимфоциты

$CD4^+$ - Т-хелперы

$CD5^+$ - общая популяция Т-лимфоцитов

$CD8^+$ - Цитотоксические Т-лимфоциты, супрессоры

$CD10^+$ - ранний антиген В-клеток, предшественников В-лимфоцитов

$CD16^+$ - естественные киллеры

$CD25^+$ - Т-лимфоциты с рецепторами к интерлейкину-2

$CD71^+$ - Т-лимфоциты с рецепторами к трансферрину

$CD95^+$ - рецептор апоптоза

HLA-DR^+ - Т-лимфоциты с рецепторами к главному комплексу гистосовместимости класса II

Ig – иммуноглобулин

IL-2 – интерлейкин-2

TNF-a – фактор некроза опухоли альфа (ФНО-а)

ЦИК- циркулирующие иммунные комплексы

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Комплекс климатогеографических, геофизических, экологических факторов окружающей среды на Севере, влияющих на функциональные системы организма человека, и приводят к расходу адаптационные возможности организма, вызывают возникновение заболеваний, преждевременное старение и сокращение продолжительности жизни [90]. При изучении иммунных реакций населения северных регионов выявился повышенный уровень иммунодефицита, однако снижение иммунологической реактивности доказывает уровень активизации клеточных и гуморальных механизмов иммунитета, а также возникновение и увеличение концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), некоторых иммуноглобулинов и аутоантител, которые являются результатом непродуктивности супрессорного звена [82;111].

В данное время север и Арктика считаются одним из основных стратегических регионов не только для северных стран, но и в мировом контексте в целом. Высокоинтенсивное освоение севера и Арктики противоречит украду жизни коренных малочисленных народов, сопровождается отчуждением регионов, используемых коренными сообществами приводит к ухудшению обстановки окружающей среды, что, в свою очередь, имеет негативно влияние на состояние здоровья и жизненные функции населения [18;135;139].

Для того, чтобы определить резерв иммунного гомеостаза и прогнозировать здоровье северян нужно изучить общие закономерности изменений иммунологической реакции в особых условиях или под влиянием конкретных факторов (в т ч. при наличии хронической патологии) [112]. Однако на данный момент фактически нет данных, характеризующих положение иммунной системы местного населения Крайнего Севера [67;107]. Изучением значительных изменений показателей популяционного здоровья в Российской Федерации за последние десятилетия XX века занимаются как отечественные, так и иностранные исследователи [19].

Низкоуровневое здоровье населения Севера относится к влиянию группы дискомфортных природно-климатических и техногенных факторов, а также к низкому социальному уровню жизни [31;114].

Несмотря на то, что существует значительное число систем, которые обеспечивают жизнедеятельность, иммунная система исполняет защитную функцию. Единственность иммунной системы заключается в ее функциональном многообразии: значительном числе механизмов защиты, факторах резистентности, разнообразности реакций. Мерой качества иммунной защиты служит резерв функциональных способностей организма, его способность быстро и качественно адаптироваться к меняющимся условиям окружающих среды [6;11;44;45;72].

Климатические условия жизни жителей севера, неблагоприятное экологическое состояние становятся реальными причинами для появлении различных повреждений иммунной системы [113;127;132]. Уровень устойчивости организма человека, проживающего на Севере, к воздействию различных повреждающих факторов существенно ниже по причине затормаживания созревания иммунитета у детей и понижения резервных возможностей иммунных реакций у взрослых [39].

Исследования иммунных реакций показали высокий уровень пролиферации лимфоцитов и цитокинов, способствующих воспалительному процессу, недостаток количества функционально зрелых Т-лимфоцитов и иммуноглобулина А в крови, одновременно увеличение концентрации IgM, IgE, IgG, ЦИК и дефицит количества активных фагоцитов [54;107], повышенная активность среди ряда иммунологических параметров у человека в условиях Арктики вызывает, во-первых, подавление возрастного развития иммунитета, во-вторых, понижение резервных возможностей иммунной системы [94;95;101].

Резервные возможности необходимы человеческому организму в экстремальных и напряженных ситуациях, так как во время заболевания и старческого возраста. Увеличение уровня заболеваний, частоты распространенности недостатков иммунной защиты и восстановления действия ряда заболеваний указывают на досрочное снижение резервов организма на Севере [30]. Много факторов окружающей среды имеют влияние на иммунную систему и ее функции, и вызывают изменения ее активности, поэтому наблюдение иммунного состоянии по настоящее время является актуальным. Определение физиологической ценности клеточно-опосредованной цитотоксичности у человека в реакциях иммунного равновесии важно не только при патологии и иммунизации, но и для профилактики

женского населения позднего репродуктивного возраста, а также при профотборе [82;109].

В значительной степени состояние здоровья человека определяется уровнем активности физиологических иммунологической реакций. На данный момент уже окончательно сформировалось понятие, что среди значительного числа систем, обеспечивающих жизненные функции, иммунная система выполняет защитную, контрольную, регулятивную и активизирующую процесс восстановления функции [108].

Влияние социальных и экологических факторов внешней среды откладывает отпечаток на показатели здоровья женщин на Севере, в частности на иммунную и репродуктивную системы. Иммунная система является наиболее чувствительной системой, индикатором адаптационных реакций организма, отражающая степень напряжения в ответ на любое стрессорное воздействие среды.

Представляет большой интерес изучение и осознание механизма адаптивного иммунного ответа у женщин, проживающих в северных регионах Европейского Севера России и Западно-Сибирской равнины РФ. Проведена попытка оценить состояние адаптивного иммунного фона взрослых, трудоспособных женщин с позиции изучения соотношения содержания иммунокомпетентных клеток и с учетом структуры выявленных дисбалансов в возрасте 40-60 лет.

Цель работы: Выявить особенности иммунного статуса у женщин 40-60 лет, проживающих в Ямало-Ненецком автономном округе г. Надыме (Западно-Сибирской равнины РФ) и пос. Пинега Архангельской области (Европейского Севера России).

Задачи:

1. Изучить лейкоцитарную формулу у женщин 40-60 лет, проживающих в Ямало-Ненецком автономном округе г. Надыме и пос. Пинега Архангельской области.
2. Установить уровень концентрации фенотипов лимфоцитов ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD5^+$, $CD8^+$, $CD10^+$, $CD16^+$, $CD25^+$, $CD71^+$, $CD95^+$, $HLADR^+$) у обследованных женщин 40-60 лет.
3. Определить частоту регистрации и варианты иммунных дисбалансов у обследованных женщин.

Ожидаемые результаты: При воздействии неблагоприятных климато-экологических условий меняющейся среды у женщин 40-60 лет, проживающих на территории Европейского Севера России и Западно-Сибирской равнины РФ, формируется сокращение резервных возможностей иммунного гомеостаза за счёт развития вторичного экологически зависимого иммунодефицита. Особенностью адаптивного иммунного ответа у обследуемых женщин указанных регионов является формирование иммунных дисбалансов через Т-клеточно-опосредованную активацию у жителей Европейского Севера России и В-клеточную активацию у жительниц Западно-Сибирской равнины.

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эколого-климатическая характеристика европейского севера

Европейский Север представляет собой крупнейший экономический регион России, особенно европейской части. Он простирается на площади в почти – 1466 тыс. км2, что эквивалентное приблизительно 9% от общей площади РФ. К этому региону относятся следующие области и Республики; Архангельская, Вологодская и Мурманская области, Республика Карелия, Республика Коми [51].

Климат Европейского Севера характеризуется суровом в силу того, что большинство площади этого региона располагаются за полярным кругом. Длительность полярной ночи колеблется от суток до 64 дней. Зима достаточно сурова, причем температура падает до -50 °С. Короткое прохладное лето. Во второй половине года возрастает выпадение осадков. Для этого региона характерна многолетняя мерзлота. Окончание теплого Северо-Атлантического течения в Баренцевом море происходит вследствие того, что мурманский порт не замерзает. Территории района характеризуются высокой влажностью воздуха и низкой способностью к испарению [24;100].

Температура воздуха считается важным фактором, играющим основную роль в образовании условий жизни в окружающей среде. Также она играет роль интегрирующего фактора природно-климатических особенностей того или иного региона. При этом необходимо принять к сведению, что в летнее время в первую очередь количество солнечной радиации, приходящей определяет температурный режим, а циркуляция атмосферы оказывает большее действие на него в зимнее время, в особенности воздействие Атлантики. Согласно с этими факторами, температура воздуха колеблется постоянно, обнаруживая как непериодические, так и периодические изменения в виде суточного и годового хода [69].

Природная среда на Севере обладает своими специфическими особенностями, которым характерна низкая экологическая емкость [83].

Выявление функционального состояния иммунной системы человека в разных условиях среды обитания является важным предметом эколого-иммунологических исследований. Ряд популяций на Севере европейского региона

РФ, где сконцентрированы крупные промышленные предприятия и преобладает дискомфортный климатический режим, отличается существенными изменениями показателей иммунного статуса в средних значениях и высокой частотой определенных вариантов иммунных дисбалансов [38].

Север - климато-географический пояс земли, имеющий свои отличительные характеристики, он имеет целый ряд факторов, которые влияют на человеческий организм, включая природные и экологические факторы, такие как долговременно эффект низкотемпературны, продолжительность светового дня резко меняется между полярной ночью и полярным днем, интенсивный режим движения воздуха с резкими перепадами барометрического давления и дисбаланс микроэлементов в питьевой воде и другие [38;133].

Из-за природных климатических характеристик северных территорий и техногенного влияния на экосистему появляется экологическое неблагополучие, которое проявляется у населения следующим образом: увеличивается количество аллергических заболеваний, происходит задержка физического и нервно-психического развития детей, хронизация дегенеративных заболеваний, онкопатология, повторные вспышки респираторных инфекций, повышается общая заболеваемость населения [83;134]. Дискомфортные климатические факторы северных территорий воздействуют на функциональные процессы организма и приводят в основном к 3 группам изменений: увеличение уровня метаболических затрат для поддерживания гомеостаза и баланса обмена вещества; подавление возрастного развития ряда систем; досрочное сокращение резервных возможностей [107].

Экологическое неблагополучие вызывает обострять отрицательное воздействие климатических факторов северного зона на организм человека, образуя и развивая экологически зависимые вторичные иммунодефициты [39;83].

На Севере очень много факторов, которые оказывают негативное влияние на человеческий организм. Наиболее распространенными являются дефицит светового дня и тепла, интенсивный иономагнитный режим, исходя северных регионов находятся близко к магнитному полюсу Земли, и резкая смена фотопериодичности [1;27;30].

Факторы риска для здоровья человека на Севере связаны с природно-климатическим отрицательным воздействием на него. Главные факторы – недостаток тепла (низкие температуры держатся 80-100 дней в году, а в северной части региона – практически весь год) и напряженный ветровой режим (причиной служит высокая циклоническая активность), усугубляющий воздействие низких температур [27].

На территории прослеживается значительная изменчивость погоды, характеризующаяся перепадами барометрического давления (амплитуды до 50 мм рт. ст.) и колебанием уровня влажности (от 30 до 93%). Также территории свойственна сезонная фотопериодичность (полярный день и полярная ночь – к северу от 67-й параллели), при которой летом характерно обильное освещение, но с низким содержанием УФ лучей летом, а зимой – эффект так называемого светового голодания. Содержание кислорода в атмосферном воздухе низкое и снижающееся зимой до 19,8%. Типичны сильные геомагнитные возмущения, которые провоцируют рост свободных радикалов и снижение антиоксидантов с дальнейшим изменением клеточных мембран органов [37;121].

На формирование климата Севера влияют три главных действующих факторов: излучательный – процессы солнечного энергообмена в атмосфере и на поверхности Земли; циркуляционный – совокупность воздушных течений над земной поверхностью; вертикальный теплообмен и влагообмен в атмосфере, на подстилающей поверхности (растительный покров, верхние слои почвы и воды, снежный покров, ледяной покров на море и пр.) и между ними [25].

Объективные основы существует для изучения изменений иммунных реакций в неблагоприятных условиях, так как климат северных районов является дискомфортным. Причем средняя годовая температура составляет менее 0˚ С и средняя температура составляет - 10 С в периоде более 3 месяцев, длительность периода со средней дневной температурой выше чем + 15˚ С составляет от 15 до 35 дней. Месячная температура зимой колебается от + 3˚ С до - 30˚ С [31;32]. Непрерывный приток влаги с прилегающих морей и относительно низкая среднегодовая температура воздуха обусловливают его очень высокую относительную влажность. В связи с резкими изменениями температуры и повышением уровня влажности регистрируются перепады содержания кислорода в

атмосфере с общей тенденцией относительно низких его концентраций. Территории относятся к четвертому (заполярные районы к особому) климатическому поясу, а по ресурсам светового климата – к 4-й группе (НАО к 3-й группе) [32].

Дефицит тепла обусловлена совмещением влияния низких температур и влажности является основным дискомфортным фактором северных регионов [114;144]. На здоровье пришлого и коренного населения Севера, непрерывно воздействуют суровые природно-климатические факторы, что имеет своим следствием на формирование специфического «северного типа» функционирования организма и северной патологии [17;111].

Специфические свойства иммунных реакций адаптирования на воздействие климатических факторов холодной географической зоны Севера обусловлены значительным дефицитом тепла и УФ-излучения. При неблагоприятных условиях Севере процесс оптимизации жизненных функций происходит за счет компенсаторных реакций, что указывает на напряжение энергетических и пластических процессов, что в некоторых случаях приводит к развитию декомпенсации. Итак с этими во многих случаях связывают более высокая заболеваемость северян, стремления к хронизации патологических процессов и снижение продолжительности жизни [59;113].

На европейском севере Российской Федерации каждый год регистрируется почти 180 магнито-возмущенных дней и до 140 дней с магнитными бурями [32]. В результате воздействия магнитных возмущений на организм происходит лабиализация клеточных и базальных мембран (увеличение размеров пор в мембранах), снижение скорости цитолиза, торможение миграционных процессов и уровня митотической активности. Изменения расстояния между лигандами и рецепторами с сокращением продолжительности жизни указанных комплексов обусловливает угнетению функциональной активности клеточных рецепторов [31;32]. Наряду с этим необходимо предполагать то, что происходит резкие изменения чувствительности клеток к гормонам, митогенам, лектинам, антигенам и лимфокинам идут за счет изменения числа активно действующих рецепторов [31].

Иммунологические реакции под воздействием неблагоприятных условий Севера обладают ряд отличительных черт: период резистентности и образования специфических иммуноглобулинов являются коротким, уменьшение резервных

возможностей регуляции иммунных реакций и увеличение уровня распространенности недостатков иммунной защиты. Из-за дефицита местного иммунитета населению характерна частая заболеваемость, хроническое течение заболевания и стремление к генерализации инфекции [81].

Долговременное влияние на человеческий организм в условиях Европейского Севера группы неблагоприятных природно-климатических и антропогенных факторов образует региональные особенности иммунной системы: напряжение иммунной фона и расширение нормативных границ иммунологических параметров [80;142].

По причине иономагнитных возмущений сильно снижается рецепторная активность клеток, сокращается содержание в периферической крови фенотипов Т-лимфоцитов с хелперной активностью ($CD4^+$), натуральных киллеров ($CD16^+$), а также ингибируется фагоцитарная активность, особенно моноцитов [30].

Север также является зоной, где наиболее значительно прослеживаются сдвиги в атмосфере во время повышенной активности солнца. Увеличение солнечной активности следует вместе с интенсивной радиацией электромагнитных волн и эмиссией заряженных частиц [25;126;138]. Территории высоких широт характеризуются непериодичной геомагнитной бурей, иногда достигающие сотен и даже тысяч гамм, длящиеся от нескольких минут до многих часов и воздействующие при этом неблагоприятно на человеческий организм [25]. К наиболее специфичным климатическим факторам (как по физической природе, так и по тем биологическим последствиям, что они вызывают), действующим на организм человека на высоких широтах, относятся геомагнитные и космические возмущения. Действительно, в связи со своеобразным строением магнитосферы Земли районы Севера являются наиболее проницаемыми для рентгеновских лучей и гамма-лучей, высокочастотных и низкочастотных радиоволн, нейтронов, электронов, протонов, ионов тяжелых элементов, которые в своей совокупности создают здесь наиболее интенсивные электромагнитные поля, напряженность которых значительно возрастает с увеличением географической широты [22;46].

Из-за климатических и социальных условий жизни, неблагоприятной экологической обстановки у северян формируются различные нарушения иммунного ответа, имеющие в дальнейшем соответствующие последствия. Ряд

научных исследований доказал, что главный резон ухудшения показателей здоровья северян заключается в отрицательном воздействии факторов окружающей среды [5;127]. При воздействии ряда вышеуказанных факторов происходит сокращение резервных возможностей, раннее истирание оборонительных возможностей, и вызывает увеличение уровня заболеваемости [114].

Изменение физиологического параметров у человека является следствием влияния природных и техногенных воздействий [11;113]. Экологический фактор вносит вклад находится в диапазоне 40 - 60% в деградацию здоровья и обострение патологических состояний. Организм человека, по причине усиленных и долговременных влияний суровых и экстремальных климатических экологических факторов, употребляет постоянно мобилизовать компенсаторно-адаптационные механизмы, резервы которых ограничены и могут в конечном итоге быть исчерпаны. Таким образом, резкое снижение функционального состояния и повреждение приспособительных механизмов организма приводит к развитию доболезненных и хронизации основных патологических процессов [107;113].

Дискомфортные экологические и климатические факторы северных регионов в своей совокупности основывают соответствующие условия для развития хронического антигенного стресса, который равным образом активирует систему иммунитета по пути повышения чувствительности организма к аллергенам собственных тканей (аутосенсибилизации), увеличение риска сокращения резервных возможностей подкрепления иммунного гомеостаза и увеличивая уровень развития вторичных недостатков иммунной защиты [38].

У людей, проживающих в экстремально дискомфортных северных регионов России регистрируется зависимое от суровых природно-климатических условий жизни состояние интенсивного напряжения иммунной системы, приводящее к уменьшению резервных возможностей регуляции иммунного гомеостаза и резко развитием экологически зависимого вторичного дефицита иммунной защиты. Так, к наиболее распространенным иммунодефицитам относится дефицит фагоцитарной активности, понижение содержания секреционных антител, которые обеспечивают защиту барьерных слизистых оболочек [55].

Исследования показали то, что понижение активности антителообразующих клеток у человека, проживающего в регионах высоких широт, возникает по

отношению к различным антигенам, в т. ч. токсинам, бактериям, патогенным грибам, вирусам и тканевым детерминантам [32].

К особенностям течения воспаления в условиях севера относятся превосходство разрушительные процессы, которые усугубляют течение и увеличивают длительность болезни, а также исходы с развитием разрушительных поражений, распространений и переходом в хронический процесс [30].

Процесс улучшения функций в резких дискомфортных условиях Севера следует вместе с образованием компенсаторных реакций, что свидетельствует о напряжении как энергетических, так и пластических процессов, которые оканчиваются в ряде случаев развитием декомпенсации. С последней в значительной степени связана более высокая заболеваемость северян, своеобразие клиники, стремления к хронизации ряда патологических форм и снижение продолжительности жизни [112].

Региональной отличительной чертой распространения заболеваний взрослого населения является не только значительный уровень и развитие болезней кровообращения системы, но и высокий уровень заболевания гораздо выше среднего в России по основным классам болезней: инфекционные и паразитарные болезни; появление опухолей; заболевания эндокринной системы, недомогания питания и обмена веществ; болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм; болезни нервной системы и органов чувств; болезни органов пищеварения; болезни кожи и подкожной клетчатки; врожденные аномалии; травмы и отравления [113].

В северных регионах во многом распространяется хроническое течение воспалительных процессов, исследования доказали, что хронический воспалительный процесс аккомпанирует увеличение количества моноцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и лимфоидных ретикулярных клеток [31;113]. Степень распространения хронических заболеваний в северной зоне в 3–3,5 раза выше средней зоны в России, течение их характеризуется более частыми (в 1,7 раза) усугублениями. Тенденция к медленному восстановлению вызывает более длительный период для залечивания ран (в среднем на 4 дня), слияния костных переломов (на 2 недели), восстановления гомеостаза после оперативного

вмешательства (при операциях продолжительности до 2 часов – на 6 дней) и срочных родов при физиологическом течении (3 дня) [16;30].

Образование и развитие эндокринной системы в условиях севера, в т ч. уровень содержания половых гормонов, задерживается на 2–4 года. Еще более заметно подавление возрастного формирования иммунной системы, которое регистрируется фактически на каждом этапе возрастного развития иммунной системы с возможностью задержки от 2 до 5 лет [22].

В детстве во многом развивается процесс появления и образования иммунологической недостаточности и с возрастом обостряется и вызывает снижение резервных мощностей иммунного гомеостаза. Можно полагать то, что этот способ считается платой за приспособление. Это плата имеет временный характер для мигрантов, а местные жители оплачивают за адаптацию с начала эмбриональной стадии на фоне воздействий ее в предыдущих поколениях [5]. Реализация воздействия данных процессов на организм клеточно-опосредованной цитотоксичности в условиях выраженного иммунодефицита Т-клеток у жителей Севера. Однако, адекватное хелперно-супрессорное соотношение является важным, как диагностическим, прогностическим и ещё физиологическим параметром, обеспечивающим балансировать активизацию и торможение иммунного ответа человеческого организма в условиях напряжении [110].

Клеточный иммунный ответ, характеризующийся активизациями макрофагов, естественных киллеров, антиген-специфичных Т-лимфоцитов, секрецией цитокинов [110]. В северных дискомфортных условиях для организма встречаются изменения признаков, которые дают характеристику функциональной активности иммунной защиты. Природа изменения иммунного ответа в дискомфортных условиях в первую очередь однообразен и в т. ч. уменьшение количества Т-лимфоцитов [32;40]. Можно полагать, что в результате нарушения Т-лимфоцитов, изменения микроциркуляции, рециркуляции и увеличения их требования. Все следующие процессы определяются спецификой, длительностью, уровнем, дозой воздействия группы неблагоприятных факторов. Причем дискомфортные климатические факторы в условиях севера имеют влияние на организм человека, что вызывает в принципе три группы изменений: увеличение уровня метаболических расходов для того, чтобы подкрепить гомеостаза и

балансировать обмен веществ, подавление возрастного развития ряда систем и более раннее снижение резервных возможностей [113].

Повышенный уровень метаболических затрат для поддержания гомеостаза и баланса обмена веществ обусловливает напряжение иммунной системы, что проявляется высокими концентрациями в крови активированных иммунокомпетентных клеток, сывороточных Ig и аутоантител [80]. Комплекс неблагоприятных климатических факторов, магнитные бури являются причиной дискомфортной окружающей среды, формированием достаточно выраженного напряжения иммунных механизмов, которые обеспечивают гомеостаз, поддержка гомеостаза значительно зависит от эффективности иммунной системы, которая обеспечивает стабилизацию и поддержку внутренней целостности организма и защиту от воздействий внешней среды [113].

Подвержение к низким температурам содействует увеличению количества аутоантигенов и, следовательно, аутоантител. Можно считать то, что способность иммунной системы к адаптации характеризуется неустойчивостью Т-клеточного равновесия [31].

Наименьшее содержание Т-клеток, в частности функционально активных и специализированных регистрируется у северян в условиях относительно высокой концентрации циркулирующих лимфоцитов [32]. Неблагоприятные климатические факторы обусловливают состояние хронической активации иммунных механизмов, что проявляется лимфопролиферацией, высоким уровнем активированных Т- и В-лимфоцитов, сывороточных иммуноглобулинов, снижением секреторного IgA, накоплением продуктов иммунных реакций, персистенцией антигенов [35]. В северном районах наблюдается высокое содержания супрессорный и киллерной активность иммунокомпетентных клеток, в большей мере встречается недостаток IgA (40%), недостаток активность фагоцитоз (60%), высокие уровни пролиферации лимфоцитов (70%) [82].

Эффект охлаждения при низких температурах на досрочные иммунологические реактивности проявляется в понижении активности фагоцитарных клеток, подавлении лимфопролиферации и сокращении процессов дифференцировки Т-лимфоцитов: $CD7^+$, $CD10^+$, $CD3^+$ и HLA DR^+ [31], дефицит концентрации секреторных и сывороточных иммуноглобулинов(А) у человека

считаются одним из распространенных ситуаций иммунодефицита в северных регионах [81].

Известно, что иммунная система в дискомфортных климато-экологических условиях Севера характеризуется дефицитом Т-лимфоцитов и содержания IgA, и высоким содержанием иммуноглобулинов M, G, E и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [104;107].

Однако, недостаток содержания Т-лимфоцитов с рецепторами $CD5^+$ и $CD3^+$ у взрослых, проживающих на Европейском Севере России занимают первое место в структуре дефицитов иммунной системы [5]. Наиболее характерным признаком иммунодефицита и общей отличительной чертой северян является низкая концентрация общих Т-лимфоцитов ($CD5^+$). Наибольшее проявление Т-клеточного недостатка выявлено у жителей арктических территорий [38].

У жителей приполярной зоны низкие содержания зрелых лимфоцитов $CD3^+$ и Т-хелперов/индукторов $CD4^+$. Одновременно с этим количества цитотоксических лимфоцитов $CD8^+$ и $CD16^+$ определяются ближе к нижней границе физиологических норм [111]. При изучении указанной закономерности выявлено то, что она наиболее резко у женщин, характеризующихся снижением уровня клеток, несущих на их поверхностей рецепторы ($CD2^+$), Т-хелперов/индукторов $CD4^+$ с ненормальным хелперно-супрессорным коэффициентом. Высокий уровень фагоцитарной активности, в частности у женщин [32].

У жителей северных районов высокие концентрации иммунокомпетентных клеток, несущих рецепторы к интерлейкину-2 ($CD25^+$), трансферрину ($CD71^+$), и также высокие содержания цитотоксических т-лимфоцитов, TNF-альфа и клеток с рецепторами к апоптозу ($CD95^+$) [8;107]. Уменьшение активности фагоцитарного процесса и способности всасывания эпителиальных клеток, приводящих к недостатку секреторных местных IgA , обусловливают увеличение частота распространенности хронического воспалительных процессов у жителей северных районов [31;113].

Дефицит фагоцитарной защиты, в том числе фагоцитарной активности, и снижение действенности местной иммунной реакции считаются отличительной чертой для северян [81]. Понижение активности фагоцитарного процесса главным образом связано с процентом активных фагоцитов. Снижение уровня фагоцитарного

показателя ниже 50 % чаще встречается с возрастом, колеблется от 21 до 42 % среди трудоспособных лиц [33].

Неблагоприятные условия окружающей среды на Севере приводят к появлению очевидных изменений регуляторных параметров иммунной системы, дающих возможность предполагать дисбаланс уровня показателей гуморального иммунитета у человека, проживающего в разных климатических географических регионов северной европейской части РФ [32].

Дефицит Т-лимфоцитов колеблется в связи с возрастом и местом проживания от 25 и 46% среди взрослых в пределах трудоспособного возраста, которые родились в северных территориях. Отсутствие резервных возможностей иммунной системы у жителей Севера приводит к тому, что даже при наличие нормальной концентрации Т- лимфоцитарных клеток в периферической крови у них, то все Т-клетки активированы и в напряженном состоянии. У детей недостаток секреторных IgA больше, чем у взрослых лиц (13–26 %) [33].

Также фотопериодичность является одним из главных факторов, влияющих на физиологические ритмы в том числе иммунологические реактивности, что приводит к видимому изменению некоторых маркеров, регулирующих иммунных реакций: в зимнее время приметно уменьшается количество лимфоцитарных Т-клеток, именно те клеток, несущих на их поверхности рецепторы к трансферрину $CD71^{+}$, и молекулы адгезии, угнетаются способность Т-клеток к пролиферацию и активность фагоцитоза. Во время полярной ночи повышается частота распространенности расстройства иммунной системы включительно увеличение развития недостатки зрелых Т-лимфоцитов $CD3^{+}$ и Т-хелперов/индукторов $CD4^{+}$ на 32%, повышение уровня дефекта фагоцитарной активности в 2,5 раза, возрастание уровня регистрации дефицита гуморального механизма защиты в 3 раза в т. ч. недостаток IgA и способность эпителиальных клеток к всасыванию. Наряду с этими нарушениями увеличиваются риски развития инфекционной, онкологической и аутоиммунной заболевания. Во время полярного дня, противоположно, активность фагоцитоза и образования антител увеличиваются интенсивно: эта избыточная активация в 43 % случаев обусловливает ненормально повышение концентрации иммуноглобулинов и их ЦИК в периферической крови, включительно патологических. Предписанное состояние приводит к увеличению риска развития

заболеваний сердечно-сосудистой и иммунной системы в т. ч. аутоиммунных [30;33].

Отсутствие солнечного освещения и резко сокращение светового дня во время полярной ночи соответствуют с самой низкой концентрацией нейтрофилов в периферической крови, до абсолютной лейкопении. В период полярного дня увеличиваются число моноцитов (моноцитоз) и активность образования антител в т. ч. аутоантител [30].

Иммунологи и врачи в данное время считают здоровьем человека в большой степени относится к статусу иммунной системы, но они ассоциируют систему иммунитета главным образом с защитой от инфекционных заболеваний, в то время как иммунная система работает совместно с другими жизнеобеспечивающими системами для того, чтобы контролировать внутреннюю среду организма и запускать механизмы, имеющие специфические и неспецифические природы для исправления случаев неустойчивости [85;92;102;117]. Существование генеральных рецепторов для иммунных компетентных клеток и клеток, неассоциированных с иммунной системой, утверждает наличие взаимосвязи между функционированием иммунной системы и жизненными функциями других систем организма, и также роль иммунной системы в этих регуляционных процессах. Существуют достаточно убедительные информации по этому вопросу. Такие как, рецепторы адгезии CD8, CD11, CD18, которые наряду с определением специфической и неспецифической киллерной способности иммунных компетентных клеток, они играют роль трансмембранных гетеродимерных клеточных рецепторов (интегринов) на эпителиальных и эндотелиальных клетках; рецепторы CD10, CD27, CD38, CD68, CD71, играющие роль в общих процессах активизации, пролиферации, одновременно определяют специфичность функции тех или иных иммунных компетентных клеток. Рецептор CD40 имеет аналогичную связь, причем он определяет эндоцитоз и подавление клеток. Вышеуказанные случаи в убедительной манере утверждают роль иммунной системы в определении активации пролиферации, дифференцирования клеток и восстановительных процессов [94;101;113;114].

Важность опознавания механизмов иммунной защиты заключается в раннем выявлении нарушений и определение тенденции иммунопрофилактики и иммунотерапии, что имеет влияние на лечение и его адекватности [113].

1.2 Эколого-климатическая характеристика азиатского севера

Географическое положение России и расширение ее площади определяют широкие диапазоны термических и гидрологических режимов климата и существование значительных площадей, где циркуляционные процессы определяют выявление гидроклиматических экстремумов и связанных с ним чрезвычайных ситуаций. Неблагоприятные климатические и экологические факторы распространяются в многих территориях России, особенно тех территориях, которые подвергают воздействия арктических вторжений и длительного стационирования сибирского антициклона. Около половины территории РФ находится под влиянием низких температур воздуха, и чрезвычайно сильных ветров, что зимой температура воздуха может достигать ниже чем -40 °С и скорость ветра больше чем 25м/с. [47].

Азиатский север РФ является очень большой территорией по площади, но с низким количеством населении [116]. Природные условия в этой территории достаточно суровые, выражающиеся в нарушении уровня солнечного излучения, в низких температурах и в зимний и в летний период, а также в широком распространении многолетной мерзлоты. Это включает плато Путорано, отделяющее низменности Западной Сибири от Среднесибирского плоскогорья. Плато Путорана поднимается до высоты 1700 м над уровнем моря, имеет хорошо выраженный горный рельеф с пикообразными вершинами, пропастями, глубокими каньонами. Здесь протекают реки Аян, Курейка, Котуй, Холркит. К числу наиболее крупных озер относятся Кета, Лама, Большое Хантайское. Имеется свыше 20 ледников. Для западной части плато Путорана характерен климат влажный более, чем восточной, континентальной, части, с прохладным летом. На западе распространены густые темнохвойные леса в основном из ели и пихты, на востоке редкостойные леса из даурской лиственницы, которые на высоте 1200 м сменяются

горной тундрой. Самая высокая часть региона является горной арктической пустыной [56;103].

В климатическом географическом отношении на территории России выделяют Азиатский Север (Тюменская, Томская, Камчатская, Магаданская, Сахалинская области, Ямало-Ненецкий), Климатические факторы северных регионов делятся на специфические и неспецифические. Неспецифические – это холод, высокая относительная влажность, суровый аэродинамический режим, то есть факторы, встречающиеся и в других территориях Земли. К специфическим для северных широт можно отнести изменение фотопериодизма, колебание атмосферного давления и факторы электромагнитной природы. Необходимо обратить внимание на то, что социальные и другие меры защиты действительно не препятствуют негативное влияние этой группы факторов. Холод представляет собой один из главных климатических факторов северных регионов. Под термином «холод» понимается совокупность метеорологических условий, если их влияние на организм человека связно с риском появления различных нарушений теплового состояния или развития холодовой травмы [26]. На Азиатском Севере России экстремальная зимняя погода обусловлена тем, что здесь сказывается близость мощной области повышенного давления над Якутией, где формируются зоны со стабильным антициклоном и предельно низкими температурами воздуха (азиатский полюс холода) [25;99].

Ямало-Ненецкий автономный округ (ЯНАО), который географически относится к территориям высоких широт, главным образом располагается в трех климатических зонах: арктической, субарктической и зоне северной (таежной) полосы Западно-Сибирской низменности, представляет собой дискомфортную территорию с резкой природной и техногенной нагрузкой на здоровье человека, отражающейся выраженным напряжением адаптационных систем организма. Жизнь в условиях Крайнего Севера вызывает увеличение функциональных нагрузок на организм, создавая тем самым большой риск нарушения или утраты здоровья [60;68;73].

Климат ЯНАО характеризуется суровой длительной зимой, продолжительным залеганием снежного покрова, короткими переходными сезонами, поздними весенними и ранними осенними заморозками, коротким и

холодным летом. Климат округа более суровый, чем климат территорий, лежащих на той же широте к западу от Уральских гор. Суровость климата объясняется положением округа в высоких широтах и близостью Северного Ледовитого океана, что выражается в изменчивом поступлении суммарной солнечной излучении в течение года, низких зимних температурах воздуха и больших годовых амплитудах температур. Продолжительность периода с устойчивыми морозами представляет собой характерную черту температурного режима. На Крайнем Севере устойчивые морозы длятся более 230 дней, постепенно уменьшаясь к югу округа до 180 [60;68;130], Среднегодовая температура воздуха – отрицательная, а на Крайнем Севере ниже -10 градусов. Зима холодная, длится около 8 месяцев. Минимальные температуры падают до -59°С. Лето короткое, умеренно прохладное. Самый теплый месяц на юге – июль, на севере – конец июля-августа, в это время температура может подняться до +30°С. Самым холодным месяцем является январь, причем самые низкие температуры замечаются на юго-востоке округа [50;130].

Территория Ямало-Ненецкого автономного округа характеризуется значительной степенью техногенного влияния на окружающую среду [130]. Поступление загрязняющих веществ в окружающую среду автономного округа происходит от источников, которые располагаются как на территории округа, так и на соседственных территориях, по водным артериям и воздуху. Повышенная степень экологической напряженности на территории усиленной эксплуатацией углеводородных ресурсов: - загрязненность водного бассейна, почв, растительности; - рост удельного веса отчужденных и нарушенных земель; - уничтожение естественных мест обитания и нарушение путей миграции животных; - сокращение биологических ресурсов: уменьшение площади оленьих пастбищ, понижение численности и видового состава животных, естественного воспроизводства ценных видов рыб; - изменение инженерно-геологических и гидрологических условий [62;65].

Иррациональное использование отдельных видов ресурсов: - нерациональное использование оленьих пастбищ, что вызывает деградацию кормовых угодий; - иррациональное использование охотничьих и рыбопромысловых ресурсов, что в свою очередь обусловливает снижение их биологических запасов. Нарушение природоохранных режимов территорий с особыми условиями использования,

ООПТ, взаимосвязанное с разработкой газовых и нефтяных месторождений, транспортировкой углеводородного сырья [65;77].

Значительная часть территории ЯНАО принадлежит тундровой и лесотундровой зонам, влияние отрицательных факторов на которые гораздо более ранимо, чем на южные регионы. Продолжительность восстановления нарушенных ландшафтов составляет от 15 до 100 лет, но основная их часть вообще не восстановима из-за полного нарушения структурных связей и физико-химического состава почвы, что приводит во многом к заболачиванию территории. Деградация среды идет во много раз быстрее, чем реализация мер по ее защите [50;130].

В районах организации геологоразведочных работ и добычи углеводородного сырья основные антропогенные нагрузки на окружающую среду связаны с воздействием мощных транспортных средств в условиях бездорожья, с выполнением буровых работ и испытанием глубоких скважин, а также с прокладкой и функционированием нефтепроводов, газопроводов, продуктопроводов, с созданием искусственных хранилищ углеводородов и т.д. Бурение и аварийное фонтанирование разведочных скважин, сбрасывание отработанных буровых растворов и неочищенных сточных вод, повреждение магистральных и внутрипромысловых нефте- и газопроводов и обслуживающих их систем являются основными источниками загрязнения окружающей среды в развитых нефтегазоносных районах. Увеличение добычи нефти на предприятиях нефтегазового комплекса напрямую сказывается на заборе воды из природных водных объектов. Обустройство и эксплуатация нефтегазовых месторождений сказывается на состоянии подземных вод, при этом наиболее опасным видом работ является бурение скважин, сопровождающееся химическим загрязнением подземных вод используемыми при этом реагентами [76;85].

Основными источниками загрязнения поверхностных вод автономного округа являются нефтегазодобывающие предприятия, жилищно-коммунальное хозяйство, водный транспорт. Добыча и транспортировка нефти сопровождается значительным загрязнением водных систем. Загрязнение почвы нефтепродуктами является главной экологической проблемой региона. В нефтегазодобывающих районах и прилегающих к ним областях опасными в экологическом отношении являются

нефть, нефтепродукты, соединения тяжелых металлов, ядохимикаты, а также оксиды углерода, метан, выпадающие аэрозоли [85;91].

Состояние почвенного покрова в условиях Севера является одним из наиболее чувствительных показателей по отношению к различным воздействиям хозяйственной деятельности. В районах деятельности предприятий нефтегазового комплекса проблема интенсивности воздействия техногенных нагрузок на почвенный покров приобретает характер экологического кризиса. Размещение опасных отходов осуществляется преимущественно на свалках, необустроенных, не имеющих проекта, на которых отсутствует система защиты от загрязнения почво-грунтов, поверхностных и грунтовых вод, расположенных зачастую с нарушением экологических требований, т.е. в водоохранных зонах, отработанных песчаных карьерах, на площадках с высоким уровнем грунтовых вод или подтапливаемых [62;76].

На формирование климата Тюменской области оказывают влияние воздушные массы: Центральной Азии, Северного ледовитого и Атлантического океанов. Беспрепятственное проникновение арктических масс воздуха с севера и сухих из Казахстана и Средней Азии формирует неустойчивый, типично континентальный климат. Особенности этого климата: холодная зима, теплое и непродолжительное лето, короткая весна, затянувшаяся осень, небольшой безморозный период, резкие колебания температуры в течение года, месяца и даже суток. Так, в Тюмени в январе средняя температура воздуха изменяется от –8,6 ºС до –25,8 ºС (при средней многолетней температуре –17,8 ºС); в июле – от 14,3 о С до 23,2 ºС (при средней многолетней температуре 17,2 ºС). Абсолютный максимум температуры воздуха 40 ºС, а абсолютный минимум –49 ºС. Среднегодовая температура воздуха, по данным Тюменской гидрометобсерватории, за 108 лет равнялась в среднем 1,2 ºС [64].

Свойство атмосферного воздуха играет основную роль в определении эмиссии загрязняющих веществ от стационарных и мобильных источников. Общее количество отходящих от стационарных источников загрязняющих веществ увеличивало с 210.657 тыс. т до 282.37 тыс. т, и почти 44.3% из них выброшено без очистки. [52].

Антропогенные изменения природной среды на территории Азиатского Севера не носят сплошного характера, однако в целом ряде регионов, особенно отличающихся преобладанием неустойчивых ландшафтов и высокой чувствительностью экосистем к внешним воздействиям, сложилась весьма напряженная экологическая ситуация. Значительная часть производственного потенциала региона сконцентрирована на ограниченных площадях, чаще всего по долинам рек и в котловинах. При этом рассеивающая способность атмосферы на территории Азиатского Севера в 2 раза ниже, чем в европейской части России, что практически не учитывалось при размещении предприятий и населенных пунктов, формировании территориально-производственных сочетаний. Поэтому большинство крупных городов и все промышленные зоны Сибири отличаются резко повышенной загрязненностью воздушного и водного бассейнов [9].

Большинство промышленных предприятий Севера не приспособлены к малоотходной переработке природных ресурсов, имеют несовершенную систему очистных сооружений, что обусловливает огромные потери сырья и непрерывно растущее загрязнение окружающей среды. Так, Норильский промышленный комплекс, расположенный в Красноярском Заполярье, является крупнейшим в стране загрязнителем атмосферного воздуха. Ежегодно объем валовых выбросов вредных веществ, главным образом диоксида серы, в атмосферу превышает 2 млн т, из которых лишь треть улавливается очистными сооружениями. На долю Норильска приходится десятая часть всех выбросов в атмосферный воздух от стационарных источников в стране. В окрестностях города отмечено засыхание и гибель лесов на площади около 600 тыс. га. Неблагополучно состояние малых и средних рек Сибири, особенно в зонах крупных промышленных центров. Так, в устье р. Щучьей, принимающей стоки Норильского комбината, вода содержит соединения меди, в 1000 раз превышающие Предельно допустимая концентрация (ПДК) [89].

Большая часть территории Якутии относится к субарктической и арктической зонам, с особым природноресурсным потенциалом, главной особенностью которого является многокомпонентность образующих его природных ресурсов [14].

Климат Якутии характеризуется резкой континентальностью, которая проявляется в очень низких зимних и сравнительно высоких летних температурах воздуха, малом количестве атмосферных осадков, выпадающих в основном в теплый

период года. Особенности климата региона определяются его географическим положением на северо-востоке Азии, образованием в зимнее время мощного сибирского антициклона, свободным вторжением холодного арктического воздуха почти на всю территорию Якутии, удаленностью от Атлантического океана, что предопределяет малую доступность теплых и влажных потоков воздуха с востока и юга, а также сложным рельефом и характером подстилающей поверхности. Период времени с низкой отрицательной температурой в Якутии продолжается до 7–8 месяцев. Максимально низкие температуры характерны для горных местностей Центральной Якутии. Среднегодовая температура воздуха в Северной Якутии составляет 13,5 °С, в Центральной — 7,9 °С, а в Южной — 7,2 °С. Среднее годовое количество осадков на западе Северной Якутии — 250 мм, на востоке — 150 мм, в Центральной Якутии — от 200 до более 250 мм на западе, в Южной Якутии — 400–500 мм. Особые климатические условия Якутии предопределяют сложности в организации и проведении любых видов природопользования, мероприятий по охране природы, рекультивации нарушенных земель. Криолитические условия являются еще одной особенностью природных комплексов Якутии и определяются тем, что почти вся территория региона расположена в зоне распространения многолетнемерзлых пород [87].

Чукотский автономный округ расположен на крайнем северо-востоке России. Большая часть территории округа расположена за Северным полярным кругом, поэтому климат здесь суровый, субарктический, на побережьях – морской, во внутренних районах – континентальный. Продолжительность зимы до 10 месяцев. Средняя температура января от −15 °С до −39 °С, июля от +5 °С до +10 °С. Абсолютный минимум зарегистрирован −61 °С, абсолютный максимум +34 °С. Осадков 200—500 мм в год. На Чукотке было зарегистрировано множество климатических рекордов: минимум часов солнечного сияния, наименьший для данных широт радиационный баланс, максимум среднегодовой скорости ветра и повторяемости ураганов и штормов в России [49].

Природа Крайнего Севера характеризуется низкими значениями солнечного излученного баланса, средними температурами воздуха близкие к 0° в летний период при негативных среднегодовых температурах, существование ледников, многолетней мерзлоты на материковой суше, преобладание арктических пустынь и

тундр. Природа Севера очень уязвима и легко разрушается при воздействии на нее [53]. На большей части климат резко континентальный и холодный, что вызвано особенностями расположения в северных широтах, возвышенностью рельефа и воздействием арктических воздушных масс. Разница между средними температурами самого холодного и самого теплого месяцев составляет от 50 до 65 °С [89].

Основная группа абиотических факторов Севера, которая воздействует на человеческого организма определяется: частотой изменчивости погод, значительным колебанием атмосферного давления, эффектом гелио- и геомагнитной активностью, негативным тепловым балансом [10].

Территория всего ЯНАО входит в зону ультрафиолетового недостатка. Недостаточные дозы ультрафиолетового излучения вызывает уменьшение устойчивости организма к заболеваниям, общего тонуса и работоспособности, приводят к развитию патологических процессов, которые получают название солнечного голодания или ультрафиолетового дефицита. Поэтому необходимо искусственное облучение ультрафиолетовой радиацией, особенно детей и подростков [57].

Жители Ямало-Ненецкого автономного округа (ЯНАО) подвергаются действию многих экологических факторов (длительная суровая зима, короткое и холодное лето, резкое нарушение фотопериодизма, колебания геомагнитного и электрического полей, атмосферного давления и др.) не свойственных другим зонам Земли. Это отражается в достаточно выраженных изменениях во всех функциональных системах организма [88].

Проживание человека в условиях севера связано с эффектом на организм ряда неблагоприятных климатических и геофизических факторов, среди которых важную роль играют продолжительный период низкой температуры, специфический аэродинамический режим, повышенная активность космических излучений и магнитных полей, резкие перепады атмосферного давления, отрицательный годовой баланс солнечной радиации и неравномерное распределение ее в течение года за счет продолжительных периодов полярного дня и ночи, что может приводить к нарушению физиологического состояния центральной нервной системы, активности

вегетативной нервной системы, изменению биоритмов сон—бодрствование, общего самочувствия и к развитию депрессивных состояний [70;75].

Один из самых важных природных характеристик северных территорий является специфика фотопериодизма, которая характеризуется продолжительным периодом освящения летом и полярной ночью зимой, это, несомненно, приводит к определенным циклическим изменениям в организме человека [10].

Природные условия на Крайнем Севере для здоровья человека значительно суровые, чем в средней полосе. Но дело не только в суровом климате и особом режиме фотопериодичности. На Крайнем Севере на организм человека воздействуют космические факторы, Магнитное поле Земли в этих широтах защищает Землю значительно хуже, чем в средних и низких широтах, поэтому и условия жизни принципиально отличаются. Интенсивные полярные сияния обычно - это мощные "магнитные бури", которые нарушают нормальную работу техники и оказывают значительное воздействие на физиологические процессы в организме человека. Вспышки на Солнце заставляют организм человека переживать стресс [3;99]. Влияние магнитных бурь на здоровье особенно актуально для территорий Крайнего Севера, потому что здесь проходит щель в пределах которой наступление заряженных частиц в атмосферу Земли максимально [99].

При значительных возмущениях геомагнитного поля возрастает риск увеличения числа обострений сердечно-сосудистых заболеваний, в частности гипертонических кризов и инфарктов миокарда, снижения иммунной защиты, появления психических расстройств, а также связанных с функциональными нарушениями со стороны центральной нервной системы автопроисшествий, производственных травм, ошибок операторов и т. д [42].

Нарушения в функционировании организма под воздействием космических факторов в высоких широтах самым тесным образом связаны и с неспецифической защитой клеточных и субклеточных мембран от свободнорадикального окисления антиоксидантами. В условиях частого действия на организм магнитных бурь происходит изменение белкового ростка костного мозга и иммунологической реактивности [36].

На Севере относительная влажность вследствие низких температур во все времена года высока – 65–95 %, но абсолютное содержание влаги в воздухе при

низких отрицательных температурах в соответствии с законами физики ничтожно мало, так как низкие температуры обусловливают малое содержание влаги в атмосфере – в среднем 1–3 г/м3 [25].

Известной по литературе картины стресса, в высоких широтах действие негативных для человека геофизических факторов прослеживается в другой последовательности. Первично эффекты мощных флюктуаций геомагнитных полей и прямого воздействия частиц солнечного ветра в авроральной зоне планеты возникают практически во всех клетках человеческого тела, вызывая на определенных этапах снижения защитных механизмов молекулярно-мембранные дефекты, называемые некоторыми учеными «окислительным стрессом». То есть адаптивные и дезадаптивные процессы начинаются в этом варианте с молекулярно-клеточного уровня организма. Свободнорадикальные и недоокисленные продукты, возникающие при этом, становятся одним из основных патогенетических факторов каскада нарушений функций клеток печени, клеток крови, иммунной системы, эндокринных желез, сосудов, сердца, других жизнеобеспечивающих систем [96].

Иммунологическая реактивность северян отличается высокой степенью распространенности экологически зависимых вторичных иммунодефицитов. Имеется достаточно оснований для суждения о формировании региональных особенностей иммунного статуса с широким распространением северного варианта иммунного дисбаланса. Иммунокомпетентные клетки отражают интегральную направленность и реактивность целостного организма. Состояние иммунной системы у человека на Севере отличается низким содержанием в крови функционально активных Т-лимфоцитов, IgA на фоне относительно высоких концентраций IgG, IgE и повышенных уровней IgM и циркулирующих иммунных комплексов [42;106].

Исследования показали, что большая часть переезжающих на Север людей реагирует на северный стресс возникновением сезонного дефицита иммунной системы, который проявляется в уменьшении реактивности клеток-эффекторов системы иммунной стабильности, снижении концентрации Т-лимфоцитов, Т-хелперов и торможении их функциональной активности, а также в изменении показателей гуморального иммунитета. Показано, что у практически здоровых пришлых жителей Севера также отмечается изменение уровня клеточного и

гуморального иммунитета по сравнению со здоровыми жителями средних широт. Подтверждение определенной зависимости нарушения показателей иммунной защиты от экстремальных климатогеографических факторов Севера авторы находят в изменениях иммунных характеристик, зафиксированных в периоды магнитных бурь [42].

Исходный уровень иммунологических показателей у аборигенов Северо-Востока России свидетельствует о высоком уровне защиты кожи, слизистых и всех барьерных органов. В то же время имеет место дисбаланс как основных классов иммуноглобулинов, так и провоспалительных цитокинов [115]. По результатам изучения показателей иммуно-биологической резистентности жителей Крайнего Северо-Востока России выявлены дефицит Т- и В- лимфоцитов (лимфоцитопения), со снижением концентрации клеток с хелперной/индукторной ($CD4^+$) и супрессорной активностью, увеличение производства сывороточных иммуноглобулинов A, M, G, и дисбаланс естественной резистентности (понижение активности компонентов системы комплемента, активизация фагоцитарного звена и увеличение уровня концентрации антистрептолизина-О) по сравнению с показателями жителей Центральной России. [84].

С стороной формирования иммунных клеток, исследования доказали, что резкие изменения погодных условий оказывают серьезное влияние на формирование клеточного ответа иммунокомпетентных клеток подростков, как коренных, так и пришлых, проживающих в регионах крайнего севера [61].

1.3 Характеристика иммунологических параметров, изучаемых в работе

Структурной единицей иммунной системы является лимфоцит; популяция лимфоцитов функционально неоднородна. В процессах созревания и дифференцировки идет изменение рецепторного аппарата лимфоцитов. Наличие на поверхности лимфоцита соответствующих молекул, дифференцирующих маркеров (Cluster of Differentiation – CD), позволяет различать фенотипы лимфоцитов [43;71;79;102;113].

CD2 – рецептор присутствует на поверхности всех циркулирующих Т-клеток, естественных киллерах (NK), используется для связывания эритроцитов барана при

Е-розеткообразовании, участвует в альтернативной активизации Т-клеток путем адгезивных взаимодействий с комплементарным гликопротеином (CD58, LEA-3) на поверхности клетки-мишени [113;124;140].

CD3 - принимает участие в распознавании антигена, ассоциированного с детерминантами главного комплекса гистосовместимости класс II на антиген представляющих клетках и способствует передаче сигнала активации в цитоплазму. Может быт также использован для идентификации зрелых активированных Т-клеток [113;119;123;124;140].

CD4 - экспрессируют Т-клетки (хелперы/индукторы), составляющие 45% лимфоцитов периферической крови; в периферической крови до 5% клеток несут одновременно маркеры CD4 и CD8; слабая экспрессия молекулы CD4 наблюдается на клетках макрофагально / моноцитарного ряда [113;119;123;124;140].

CD5 - при альтернативной стимуляции клеток под действием адгезивных взаимодействий является лигандом CD72 - антигена В. лимфоцитов. Выявляется на поверхности всех зрелых Т-клеток [73;85;113;123;].

CD7 - самый ранний маркер Т-клеточной дифференцировки, экспрессируется рго-Т-клетками еще до миграции предшественников в тимус; CD7 является FC-рецептором для Igм [78;113;119;124;140].

CD8 - экспрессируется популяцией цитотоксических Т-клеток, составляющих 35% лимфоцитов периферической крови. Умеренная и слабая экспрессия наблюдается на нормальных киллерах. При контакте с клеткой маркер выступает в роли рецептора неполиморфных детерминант гликопротеинов главного комплекса гистосовместимости класса I и процессированного антигена [78;113;123;124].

CD10 - ранний антиген В-клеток, предшественников В-лимфоцитов, общий лимфоцитарный антиген [113;119;123;124;140].

CD16 - экспрессируется на нормальных киллерах, моноцитах, макрофагах и нейтрофилах; все лимфоциты, экспрессирующие этот маркер, обладают способностью к антителозависимой клеточной цитотоксичности. Среди клеток периферической крови существует уникальная популяция $CD3^+$, $CD16^+$, которая обладает антителозависимой клеточной цитотоксичностью, но у нее отсутствует активность натуральных киллеров. Кроме CD16, специфическим маркёром нормальных или естественных киллеров является CD56 [113;119;123;124;140].

CD19 - это pan-B-клеточный антиген (антиген, обнаруженный на всех B-клетках) всех B-клеток, играет роль в их активации и пролиферации [113;119;123;124].

CD22 - экспрессируется B-клетками, является молекулой адгезии и может усиливать активационный сигнал на B-клетки; антиген не экспрессируется после активации B-лимфоцита [113;119;123;124;140].

CD23 - низкоаффинный рецептор для IgE, опосредует IgE-зависимую цитотоксичность, а также фагоцитоз макрофагами и эозинофилами [73;78;113].

CD25 - низкоаффинный рецептор к интерлейкину-2, экспрессируется только на активированных T-лимфоцитах, в меньшей степени — на B-клетках. Выявляет лимфоциты после воздействия на них митогенов, вирусов; в периферической крови здоровых людей присутствует на менее чем в 5% лимфоидных клеток [113;119;123;124;140].

CD71 - Рецептор к трансферрину опосредует включение железа в клетку, регулирует рост клетки, имеется на пролиферирующих клетках, активированных T- и B- клетках, макрофагах. Рецепторы к трансферрину экспрессируются после воздействия на клетки интерлейкин-2, стимулирующий синтез ДНК [58;123;124;140].

HLA-DR - экспрессируется на антиген представляющих клетках —клетки Лангерганса, дендритные клетки лимфоидных органов, определенные типы макрофагов, B-клеток, а также эпителиальные клетки тимуса и T-лимфоциты. В лимфоцитарной взвеси из периферической крови выявляют активированные T-клетки фенотипа $CD3^+$/ $HLA\text{-}DR^+$ (в норме около 10%), покоящиеся T-клетки $CD3^+$/HLA-DR и соответствующие B-лимфоциты ($HLA\text{-}DR^+/CD3^-$; $HLA\text{-}DR^-$ / CD3) [113;119;124;140].

CD95 - является рецептором для фактора некроза опухоли альфа (ФНО) и фактически метит клетку к программируемой гибели (апоптоз). Антигены инициируют не только пролиферацию, но и апоптоз иммунокомпетентных клеток и, как правило, в норме содержание $CD95^+$ адекватно количеству пролиферирующих клеток, что обеспечивает иммунный гомеостаз [113;123;124;140].

Иногда возникает необходимость определять наличие на лимфоцитах активных рецептов трансферина, интерлейкина -2 или комплемента ($CD71^+$, $CD25^+$, $CD35^+$ соответственно). Могут быть выявлены и уровни циркулирующих в крови клеток, имеющих рецепторы для взаимодействия с IgM, IgG, IgA, IgE и антигенами HLA-DR. Удобно проводит одновременные исследования количественной оценки Т-лимфоцитов и нормальных киллеров, имеющих фенотип $CD2^+$ – $CD19^+$ (в норме около 78%) [79;113;117;118].

При иммунодефицитных состояниях для оценки нарушений функции Т-клеток рационально одновременное определение Т-хелперов- $CD3^+$ – $CD4^+$ (в норме около 45%). Для характеристики иммунодефицитов, проявляющихся в виде аутоиммунных процессов, возникает необходимость в одновременной оценке содержания лимфоцитов фенотипа $CD3^+$ – $CD8^+$ (в норме около 28%). При наличии каких-либо трансплантационных нарушений на фоне иммунодефицита полезно определение количества клеток фенотипа $CD3^+$ – $CD16^-$ (в норме около 72%) И NK-клеток $CD3^-$ – $CD16^+$ (в норме около 10%). Для выяснения соотношений субпопуляций Т-клеток при вирусных инфекциях, аутоиммунных болезнях проводится оценка содержания и соотношения $CD4^+$ – $CD8^-$(в норме около 45%) и клеток $CD4^-$ – $CD8^+$ (в норме около 28%) клеток. При заболеваниях, ассоциированных с нарушениями лимфопоэза, оценивают количество Т-клеток $CD3^+$ – $CD19^-$(в норме около 72% клеток) и В-лимфоцитов $CD3^-$ – $CD19^+$ (в норме около 12%) [12;79;93;101;113].

Одним из самых древних в филогенетическом отношении механизмов защиты считается фагоцитоз; минимальный уровень активности фагоцитов – 50%. В иммунном ответе все начинается и заканчивается фагоцитозом; фагоциты распознают чужеродные антигены, представляют их антиген-реактивным клеткам, а в завершение иммунной реакции утилизируют продукты деградации комплексов антиген-антитело, результаты иммунных реакций цитотоксичности [113].

Лейкоциты - являются клетки иммунной системы, которые участвуют в защите организма от инфекционных заболеваний как и иностранных захватчиков. Лейкоциты образуются в красном костном мозге, лимфатических узлах, селезенке миндалинах и скоплениях лимфоидной ткани в стенках по-лых внутренних органов пищеварительной и дыхательной систем. У здоровых людей есть по крайней мере

пять типов белых клеток или лейкоцитов в циркулирующей крови. Белые кровяные тельца диаметром от 6 до 23 нм. В отличие от красных кровяных телец, белые клетки сохранили свои ядра, поэтому клетка состоит из ядра и цитоплазмы. В цитоплазме является местом синтеза белка и других клеточных функций. Ядро состоит из хроматина, который является в основном дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), проведение генетических сообщений. Белые клетки делятся на гранулоциты (также известный как полиморфно-ядерных лейкоцитах) и мононуклеарных клеток. Существуют три типа гранулоцитов и два типа мононуклеарных клеток. Число лейкоцитов в крови часто является индикатором заболевания, и, таким образом, количество лейкоцитов является важным подмножеством полного анализа крови. Нормальное количество лейкоцитов, В 1 мм3 крови здорового человека содержится 4-9 тыс. Продолжительность жизни 8-12 суток. Их количество меняется в зависимости от приема пищи и физической нагрузки [66;105;120;124].

Нейтрофилы - самая большая группа белых кровяных телец, они составляют 40-70% всех лейкоцитов. В крови циркулирует не более 1% имеющихся в организме нейтрофилов. Основная их часть сосредоточена в тканях. Наряду с этим, в костном мозге имеется резерв, превосходящий число циркулирующих нейтрофилов в 50 раз. Выброс их в кровь происходит по «первому требованию» организма. Основная функция нейтрофилов — защита организма от проникших в него микробов и их токсинов. Нейтрофилы первыми прибывают в место повреждения тканей. Контактируя с живыми или мертвыми микробами, с разрушающимися клетками собственного организма или чужеродными частицами, нейтрофилы фагоцитируют их, переваривают и уничтожают за счет собственных ферментов и бактерицидных веществ. В зависимости от степени дифференцировки различают юные (составляют 0-1%), палочкоядерные (составляют 1-5%) и сегментоядерные нейтрофилы (составляют 40-65%). У палочкоядерных – в виде палочки или подковы. У зрелых клеток – сегментоядерных – оно имеет перетяжки и выглядит разделенным на сегменты, которых может быть от 3 до 5 в ядре, которое может иметь отростки (придатки) содержится много хроматина [34;66;119;124].

Эозинофилы - составляют 1-5% всех лейкоцитов, окрашиваются кислыми красителями, в т. ч. эозином. Ядро эозинофилов имеет, как правило, 2 сегмента, соединенных перемычкой. Основная функция эозинофилов — обезвреживание и

разрушение токсинов белкового происхождения, чужеродных белков, комплексов антиген- антитело. Эозинофилы фагоцитируют гранулы базофилов и тучных клеток, которые содержат много гистамина; продуцируют фермент гистаминазу, разрушающую поглощенный гистамин. При аллергических состояниях, глистной инвазии и антибактериальной терапии количество эозинофилов возрастает. Это связано с тем, что при данных состояниях разрушается большое количество тучных клеток и базофилов, из которых освобождается много гистамина, для нейтрализации которого необходимы эозинофилы. Одной из функций эозинофилов является выработка плазминогена, что определяет их участие в процессе фибринолиза [4;66;119;124].

Базофилы - Полиморфная зернистость их цитоплазмы окрашивается основными красками в синий цвет. Составляют 0-1% всех лейкоцитов, т.е. самая малочисленная группа гранулоцитов. Размеры базофилов колеблются от 8 до 10 мкм. Ядро базофила имеет бобовидную форму. Функции базофилов обусловлены наличием в них биологически активных веществ. Они, как и тучные клетки соединительной ткани, продуцируют гистамин и гепарин. Количество базофилов нарастает во время регенеративной (заключительной) фазы острого воспаления и немного увеличивается при хроническом воспалении. Гепарин базофилов препятствует свертыванию крови в очаге воспаления, а гистамин расширяет капилляры, что способствует процессам рассасывания и заживления [4;66;120;123;124].

Моноциты - являются самыми крупными из всех лейкоцитов, их диаметр составляет более 20 мкм. Общее количество моноцитов в крови колеблется от 2 до 10%. Они характеризуются наибольшей способностью к фагоцитозу, продуцируют более ста биоактивных веществ. Данные клетки уничтожают не только патогенные бактерии и простейших паразитов, но также принимают участие в процессах обновления крови, переваривая старые и отмершие клетки крови, и даже раковые клетки. Моноциты активируют процессы регенерации тканей, принимают участие в организации иммунного ответа на болезнетворный процесс [4;66;120;123;124].

Лимфоциты - Составляют 25–35% всех лейкоцитов являются главным звеном и клеточной, и гуморальной специфических защитных систем организма. Продолжительность их жизни составляет несколько лет. Лимфоциты имеют на

мембране рецепторы, позволяющие отличать «свое» и «чужое». Среди лимфоцитов различают три основных функциональных класса: В-лимфоциты обладают свойством распознавать чужеродные структуры, вырабатывая при этом антитела, направленные против чужеродных структур. Т-лимфоциты образуются в костном мозге и выполняют функцию регуляции иммунитета. NK-лимфоциты осуществляют контроль над качеством клеток организма, при этом они также способны разрушать клетки, которые по свойствам имеют отличия от нормальных клеток организма. Число Т-лимфоцитов в крови составляет от 65 до 80 % от общего уровня лимфоцитов, В-лимфоцитов - от 8 до 20 %, NK-лимфоцитов - от 5 до 20 % [4;66;119;124;140].

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использованы материалы иммунологического обследования, проведённого на базе лаборатории физиологии иммунокомпетентных клеток Института физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА им. Н.П. Лаверова РАН, г.Архангельска

Проанализированы результаты обследования 61 женщины: 30 человек, проживающих в г. Надым Ямало-Ненецкого Автономного Округа; 31 человек, проживающих в п. Пинега Архангельской области, в возрасте от 40 до 60 лет.

Обследуемые лица являлись практически здоровыми добровольцами, у которых на момент взятия крови не было острых заболеваний (по заключению врача местной поликлиники). Для анализа использовалась венозная кровь, взятая утром натощак.

Комплекс иммунологического обследования людей включал изучение гемограммы, нейтрофилов, фенотипирование лимфоцитов. Определяли содержание в периферической крови лейкоцитов, лимфоцитов, лимфоцитов с рецепторами $CD3^+$ (зрелые лимфоидные клетки), $CD4^+$ (хелперы индукторы), $CD5^+$ (выявляются на поверхности всех зрелых Т-клеток), $CD8^+$ (цитотоксические Т-лимфоциты, супрессоры), $CD10^+$ (клетки с рецепторами, отражающие лимфопролиферацию), $CD16^+$ (естественные киллеры), $CD25^+$ (Т-лимфоциты с рецепторами к интерлейкину-2), $CD71^+$ (клетки с рецепторами к трансферрину), $CD95^+$ (клетки с рецепторами к апоптозу), $HLA\text{-}DR^+$ (активированные В- клетки с рецептором к главному комплексу гистосовместимости класса II).

Содержание лейкоцитов определяли стандартным методом подсчета клеток в камере Горяева. Для этого брали пробирку с 400 мкл 3% уксусной кислоты, подкрашенной синькой (к 3 мл ледяной уксусной кислоты добавляли 97 мл воды и краску). В пробирку с кислотой пипеткой закапывали 20 мкл крови с гепарином. Полученную смесь взбалтывали перед просмотром под микроскопом и исследовали в камере Горяева на малом увеличении без иммерсионного масла.

Фагоцитарную активность нейтрофилов определяли путем инкубации клеток крови с частицами латекса в течение 30 минут при температуре 37°С. В мазках,

окрашенных по Романовскому-Гимза, подсчитывали % активных фагоцитов и среднее фагоцитарное число на 100 нейтрофильных лейкоцитов.

Процентное содержание субпопуляций Т-лимфоцитов ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD5^+$, $CD8^+$, $CD10^+$, $CD16^+$, $CD25^+$, $CD71^+$, $CD95^+$, $HLA\text{-}DR^+$) определяли методом непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием моноклональных антител («МедБиоСпектр», «Сорбент», 2009-2012, г. Москва) на препаратах лимфоцитов типа «высушенная капля» с применением пероксидазного коньюгата и окрашиванием раствором хромогена для анализа в иммерсионной микроскопии.

После выделения в градиенте фиколл-верографин 0,5 мл лейкоцитов наносили коплю полученной взвеси на предметное стекло, осторожно помещали его на 20 мин в бытовой холодильник при 4 °С. Таких капель на стекле может быть несколько. По завершении инкубации остатки жидкости высушивали при комнатной температуре. На высушенную каплю наносили 20 мкл 0,3 %-го раствора перекиси водорода (1 мл 3 %-й аптечной перекиси и 9 мл дистиллированной воды) на 10 мин при комнатной температуре для блокады эндогенной пероксидазы. Каплю промывали 5 раз по 100 мкл аптечного физраствора, стряхивали. Затем наносили 20 мкл хорошо перемешанного раствора моноклонального антитела, инкубировали 1 ч при комнатной температуре на влажной бумаге или салфетке под чашкой Петри и промывали указанным выше способом. Вновь наносили 20 мкл хорошо перемешанного пероксидазного конъюгата, инкубировали 1 ч, а после окончания инкубации наносили раствор хромогена: одну таблетку диаминобензидина (ДАВ) растворяли в 10 мл аптечного физраствора, добавляли 100 мкл аптечной 3%-й перекиси водорода и наносили капли (по 200 мкл) на стекла. Инкубировали от 1 до 10 мин под визуальным контролем до появления окрашивания. Отмывали указанным ранее способом, докрашивали ядра гематоксилином или аптечным раствором бриллиантового зеленого. Считали число клеток с коричневатой зернистостью, опустив объектив микроскопа «Nicon Eclipse 50i с иммерсионным объективом».

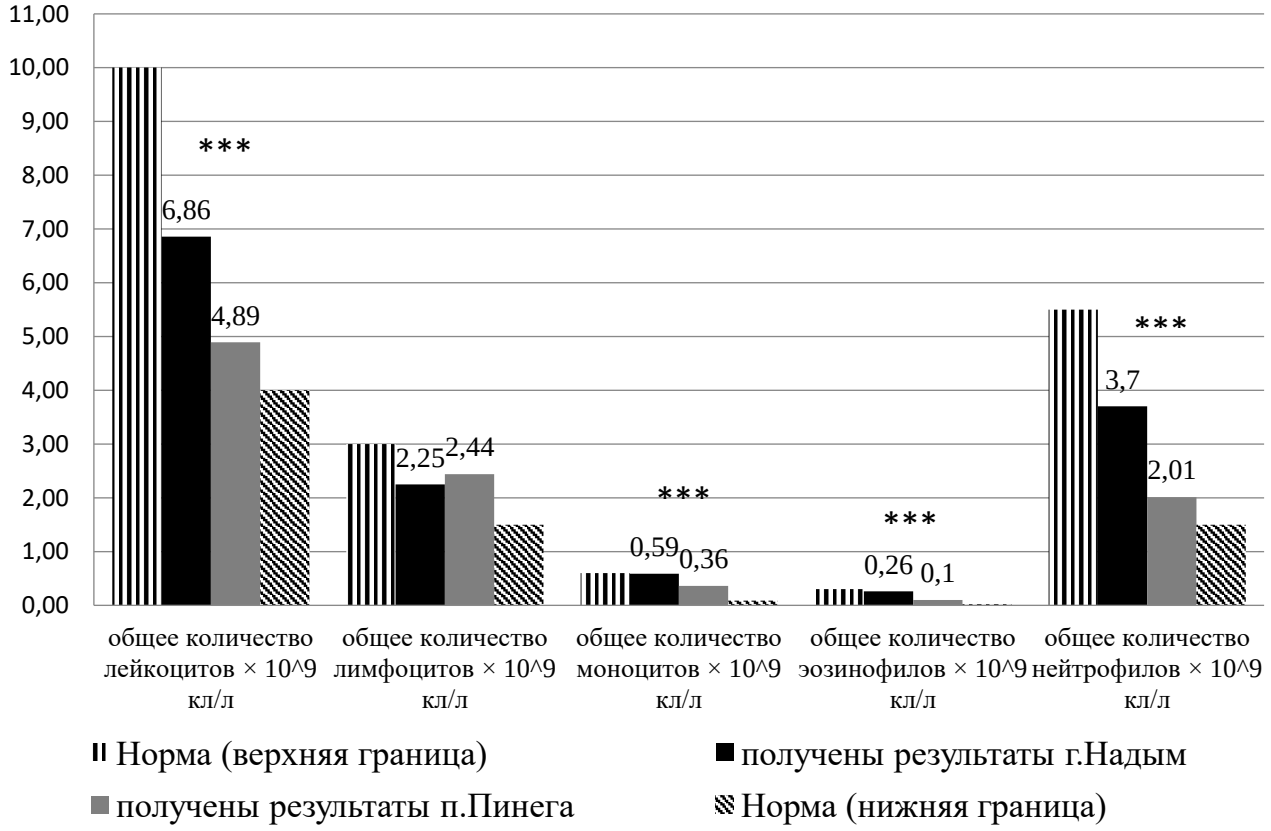
Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel 2010, Statistica 6.0 и SPSS 20.0 для Windows. Проверку нормальности распределения количественных показателей осуществляли при помощи критерия Шапиро-Уилка. Рассчитывались средние значения (M) и

стандартная ошибка средней (m). Оценка достоверности различий для парных независимых выборок проводилась с использованием критерия Манна-Уитни, для исследования структуры взаимосвязей изучаемых переменных коэффициент корреляции Пирсона. Различия сравниваемых показателей принимались достоверными при уровне значимости $p < 0,05–0,001$.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из представленных данных общее содержание лейкоцитов составляет 5,86 ± 0,24 × 10^9 кл/л (6,86 ± 0,34 у женщин г. Надым и 4,89 ± 0,24 × 10^9 кл/л у женщин п. Пинега, p<0,001), что находится в пределах физиологических норм. Содержание лимфоцитов у обследованных аналогично предыдущим показателем составило в среднем 2,35 ± 0,10 × 10^9 кл/л (2,25 ± 0,12 у женщин г. Надым и 2,44 ± 0,16 × 10^9 кл/л у женщин п. Пинега, p<0,001).

Изучая формулу крови, было установлено, что общее количество моноцитов 0,47 ± 0,03 × 10^9 кл/л (0,59 ± 0.04 у женщин жители г. Надым и 0,36 ± 0,03 × 10^9 кл/л у женщин п. Пинега, p<0,001), эозинофилов 0,26 ± 0,03 и 0,1 ± 0,01 × 10^9 кл/л, p<0,001, соответственно у женщин г. Надым и п. Пинега, и общее количество нейтрофилов 2,85 ± 0,19 × 10^9 кл/л (3,72 ± 0,21 у женщин г. Надым и 2,01 ± 0,23 × 10^9 кл/л у женщин п. Пинега, p<0,001).



*** p<0,001 при сравнении группы женщин г. Надым с группой женщин п. Пинега

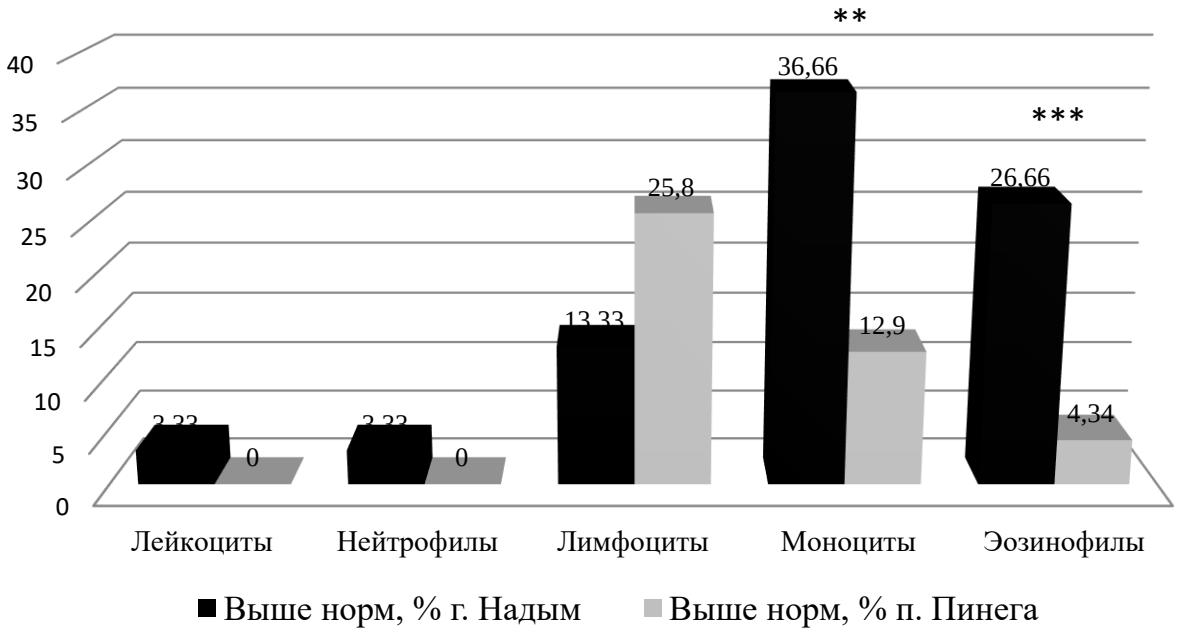
Рисунок 1 - Средние данные показателей лейкограммы у женщин 40 – 60 лет (жителей г. Надым и п. Пинега)

Таким образом, количество моноцитов и эозинофилов у женщин жителей г. Надым, соответственно находятся на верхней границе и ближе к верхней границе физиологических норм, количество нейтрофилов у женщин жителей п. Пинега ближе к нижней границе физиологических норм (Рисунок 1).

Представляло интерес частоту регистрации дисбалансов формулы крови у женщин в возрасте 40 - 60 лет жителей г. Надым и п. Пинега (Рисунок 2;Рисунок 3).

Как видно из представленных данных, количество лейкоциты у 96,66% женщин г. Надым и у 64,50% женщин п. Пинега встречались в пределах норм, в 3,33% случаев у женщин г. Надым были зафиксированы лейкоцитозы, а у 35,50% женщин п. Пинега были зафиксированы лейкопения. Низкое содержание лимфоцитов фиксировалось у 13,33% женщин г. Надым и у 9,67% женщин п. Пинега, а высокое содержание у 13,33% женщин г. Надым и у 25,80% женщин п. Пинега.

Повышенные содержания моноцитов встречались чаще у женщин г. Надым чем п. Пинега (соответственно 36,66 и 12,9%, p<0,01), у 16,66% женщин г. Надым моноциты зафиксировали выше физиологических норм в 2 раза.



*** p<0,001, ** p<0,01 при сравнении группы женщин г. Надым с группой женщин п. Пинега

Рисунок 2 - Частота регистрации дисбалансов (повышения) формулы крови у женщин (жителей г. Надым и п. Пинега) в возрасте 40 - 60 лет, %

Повышенные значения эозинофилов были выявлены чаще у женщин г. Надым чем п. Пинега (соответственно 26,66 и 4,34%, p<0,001).

Изучая лейкоциты нейтрофильного ряда, установили, что только у 3,33% женщин г. Надым были зафиксированы повышенные уровни концентрации сегментоядерных нейтрофилов, а низкое содержание сегментоядерных нейтрофилов фиксировалось у 38,70% женщин п. Пинега.

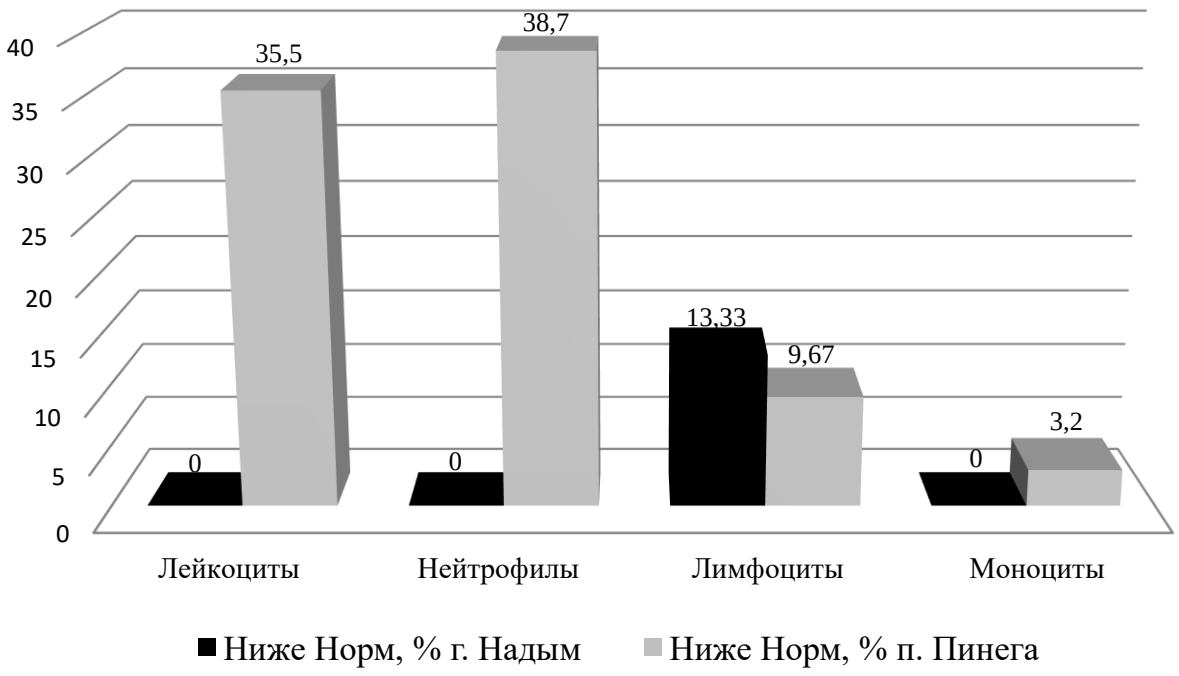


Рисунок 3 - Частота регистрации дисбалансов (недостатков) формулы крови у женщин (жителей п. Пинега) в возрасте 40 - 60 лет, %

Наряду с изучением среднего содержания иммунологических параметров (Таблица 1), отражающих состояние клеточного и гуморального звена иммунитета, важно было выявить, с какой частотой у женщин, проживающих постоянно в г. Надым и в п. Пинега, регистрировались иммунные дисбалансы (Таблица 2).

Анализ показал: содержание лимфоцитов с рецепторами к $CD3^+$ составляет в среднем 0,55 ± 0,03 × 10^9 кл/л без существенной разницы по месту проживание (соответственно 0,53 ± 0,03 и 0,56 ± 0,05 × 10^9 кл/л). Среднее содержание всех Т-клеток ($CD5^+$) 0,50±0,02 × 10^9 кл/л без существенной разницы по месту проживание (соответственно 0,48 ± 0,03 и 0,53 ± 0,04 × 10^9 кл/л).

Таблица 1 - Среднее содержание лимфоидных субпопуляций в периферической крови у женщин (жителей г. Надым и п. Пинега) в возрасте 40 - 60 лет (M ±m)

Показатели	г. Надым	п. Пинега	Норма
$CD3^+$, 10^9 кл/л	0,53 ± 0,03	0,56 ± 0,05	1,00 – 1,50
$CD4^+$, 10^9 кл/л	0,47 ± 0,03	0,54 ± 0,04	0,40 – 0,80
$CD5^+$, 10^9 кл/л	0,48 ± 0,03	0,53 ± 0,04	1,50 – 2,50
$CD8^+$, 10^9 кл/л	0,49 ± 0,03	0,50 ± 0,04	0,20 – 0,40
$CD10^+$, 10^9 кл/л	0,44 ± 0,03	0,54 ± 0,05	0,05 – 0,60
$CD16^+$, 10^9 кл/л	0,52 ± 0,04	0,63 ± 0,05	0,25 – 0,50
$CD25^+$, 10^9 кл/л	0,46 ± 0,03	0,84 ± 0,18***	0,00 – 0,50
$CD71^+$, 10^9 кл/л	0,44 ± 0,04	0,58 ± 0,04*	0,50 – 1,00
$CD95^+$, 10^9 кл/л	0,48 ± 0,04	0,51 ± 0,04	0,45 – 0,55
$HLA\text{-}DR^+$, 10^9 кл/л	0,45 ± 0,03	0,50 ± 0,05	0,34 – 0,72

* $p<0,05$, *** $p<0,001$ при сравнении группы женщин г. Надым с группой женщин п. Пинега

У женщин концентрации всех Т-клеток ($CD5^+$) и зрелых функционально активных ($CD3^+$) существенно ниже физиологических норм. Незначительные различия в уровнях содержания $CD3^+$ и $CD5^+$ и снижение их концентрация свидетельствуют о снижении средних значений процессов дифференцировки и пролиферации Т-лимфоцитов. Состояние клеточного иммунитета по содержанию носителей $CD5^+$, $CD3^+$ соответствует нижним физиологическим пределам колебаний у 100% и 96,66% женщин г. Надым соответственно и у 100% и 88,46% женщин п. Пинега соответственно, что свидетельствует о наличии Т-клеточного дефицита у женщин, проживающих в условиях Арктики.

Исследования доказали, что низкое содержание маркера $CD3^+$ отражает состояние активности иммунной системы с одолением молодых незрелых форм, на которых ещё не появились рецепторы $CD3^+$, но появились антигены МНС (I) и (II) [29].

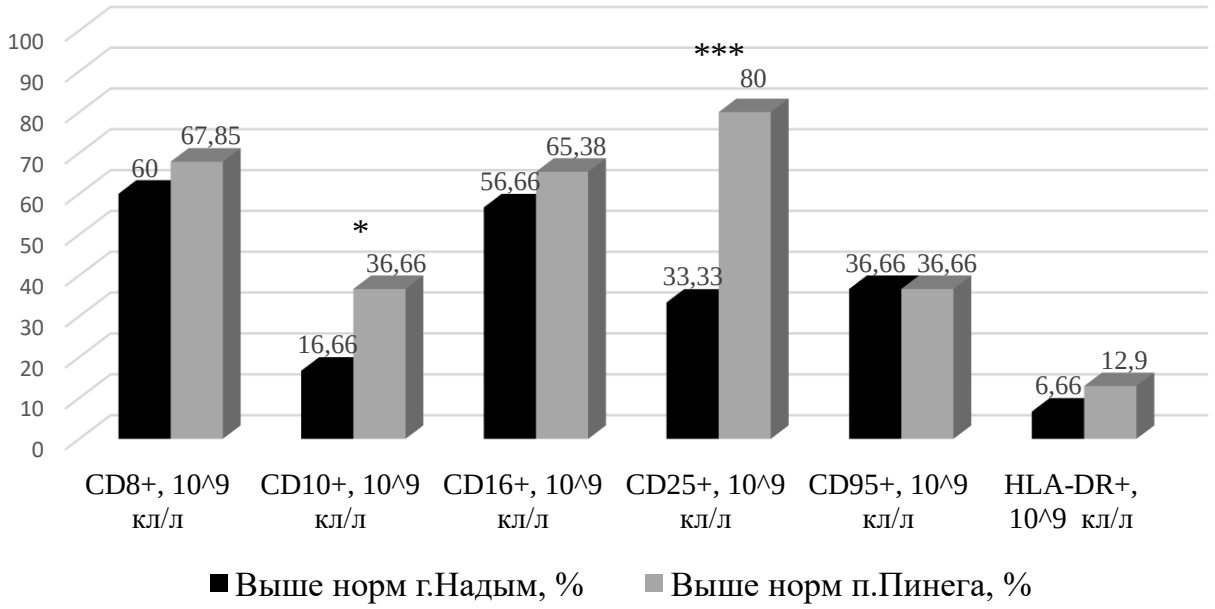
Уровень содержания Т-лимфоцитов хелперов/индукторов ($CD4^+$) в среднем составляет 0,50 ±0,03 × 10^9 кл/л, что находится в пределах норм, но ближе к нижней

Таблица 2 - Частота регистрации дисбалансов иммунологических параметров у женщин (жителей г. Надым и п. Пинега) в возрасте 40 – 60 лет, %

Показатели	Частота дисбалансов г. Надым n=30	Частота дисбалансов п. Пинега n=31
$CD3^+$, 10^9 кл/л < 1,00	96,66	88,46
$CD4^+$, 10^9 кл/л > 0,80	3,33	11,11
$CD4^+$, 10^9 кл/л < 0,40	30,00	29,60
$CD5^+$, 10^9 кл/л < 1,50	100,00	100,00
$CD8^+$, 10^9 кл/л > 0,40	60,00	67,85
$CD10^+$, 10^9 кл/л > 0,60	16,66	36,66*
$CD16^+$, 10^9 кл/л > 0,50	56,66	65,38
$CD16^+$, 10^9 кл/л < 0,25	0,00	7,69
$CD25^+$, 10^9 кл/л > 0,50	33,33	80,00***
$CD71^+$, 10^9 кл/л > 1,00	3,33	6,89
$CD71^+$, 10^9 кл/л < 0,50	70,00	34,48***
$CD95^+$, 10^9 кл/л > 0,55	36,66	36,66
$CD95^+$, 10^9 кл/л < 0,45	53,33	36,66*
$HLA\text{-}DR^+$, 10^9 кл/л > 0,72	6,66	12,90
$HLA\text{-}DR^+$, 10^9 кл/л < 0,34	30,00	25,80

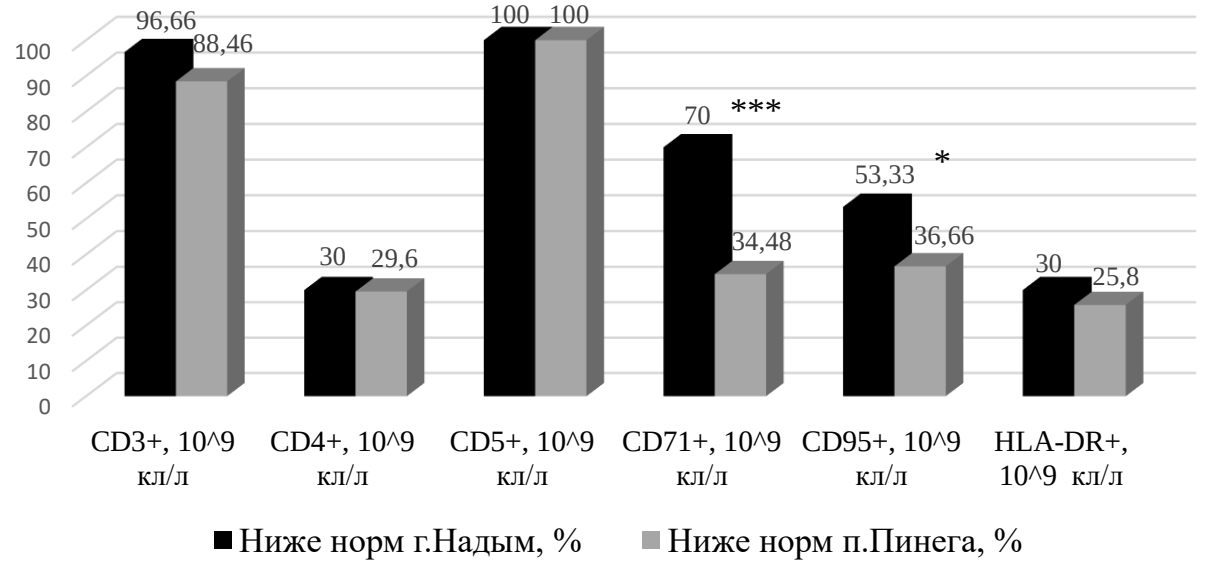
* p<0,05, *** p<0,001 при сравнении группы женщин г. Надым с группой женщин п. Пинега

границе физиологических норм без существенной разницы по месту проживание (соответственно 0,47 ± 0,03 и 0,54 ± 0,04 × 10^9 кл/л) , причем у обследованных заметили увеличение количества моноцитов, где слабая экспрессия молекулы CD4 наблюдается на клетках макрофагально / моноцитарного ряда. Некомпенсируемый вариант хелперного дефицит составляет почти одну треть регистрируемых случаев низкого содержания циркулирующих $CD4^+$. Дефицит хелперов/индукторов $CD4^+$ встречался в 9 раз чаще (30%), чем его повышенные концентрации (3,33%) у женщин г. Надым, а в 3 раза дефицит $CD4^+$ чаще (29,60%), чем его повышение (11,11%) у женщин п. Пинега.



*** p<0,001, * p<0,05 при сравнении группы женщин г. Надым с группой женщин п. Пинега

Рисунок 4 - Частота регистрации дисбалансов (повышения) иммунологических параметров у женщин (жителей г. Надым и п. Пинега) в возрасте 40 - 60 лет, %



*** p<0,001, * p<0,05 при сравнении группы женщин г. Надым с группой женщин п. Пинега

Рисунок 5 - Частота регистрации дисбалансов (недостатков) иммунологических параметров у женщин (жителей г. Надым и п. Пинега) в возрасте 40 - 60 лет, %

Среднее содержание супрессоров/киллеров ($CD8^+$) 0,50 ±0,03 × 10^9 кл/л без существенной разницы по месту проживание (соответственно 0,49 ± 0,03 и 0,50 ± 0,04 × 10^9 кл/л), которое превышает установленные физиологические колебания у 63,79 % обследуемых.

Средний уровень хелперно/супрессорного коэффициента $CD4^+$/ $CD8^+$, который является отражением здоровья иммунной системы (равен 1,02 ± 0,04), что находится на нижней границе физиологических норм (от 1 до 4) (Рисунок 6). Крайне низкие значения хелперно/супрессорного коэффициента являются следствием нарушения хелперно/супрессорного соотношения за счет повышенных концентраций Т-лимфоцитов (супрессоров/киллеров $CD8^+$) и уменьшенных концентраций Т-лимфоцитов (хелперов/индукторов $CD4^+$) в периферической крови. Крайне настораживает тот факт, что у 45,45% обследуемых выявлены аномально низкие значения хелперно-супрессорного коэффициента ($CD4^+/CD8^+$) в первую очередь за счет повышенных концентраций лимфоидных клеток $CD8^+$ (Рисунок 7;Рисунок 8).

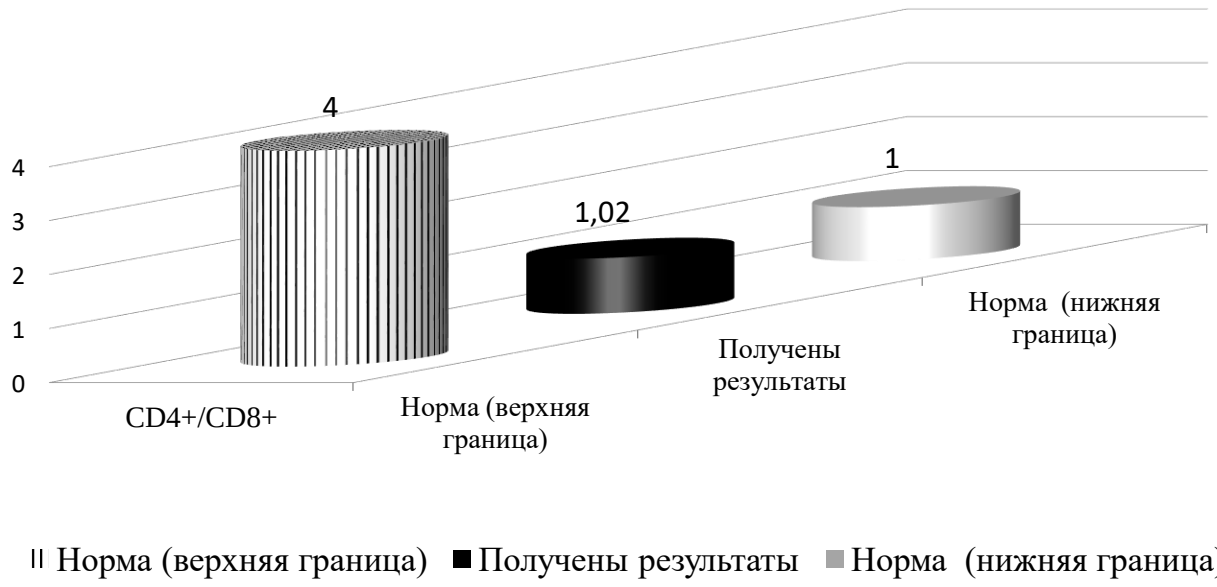


Рисунок 6 - Средний уровень хелперно/супрессорного коэффициента CD4+/ CD8+, у женщин 40 – 60 лет (жителей г. Надым и п. Пинега)

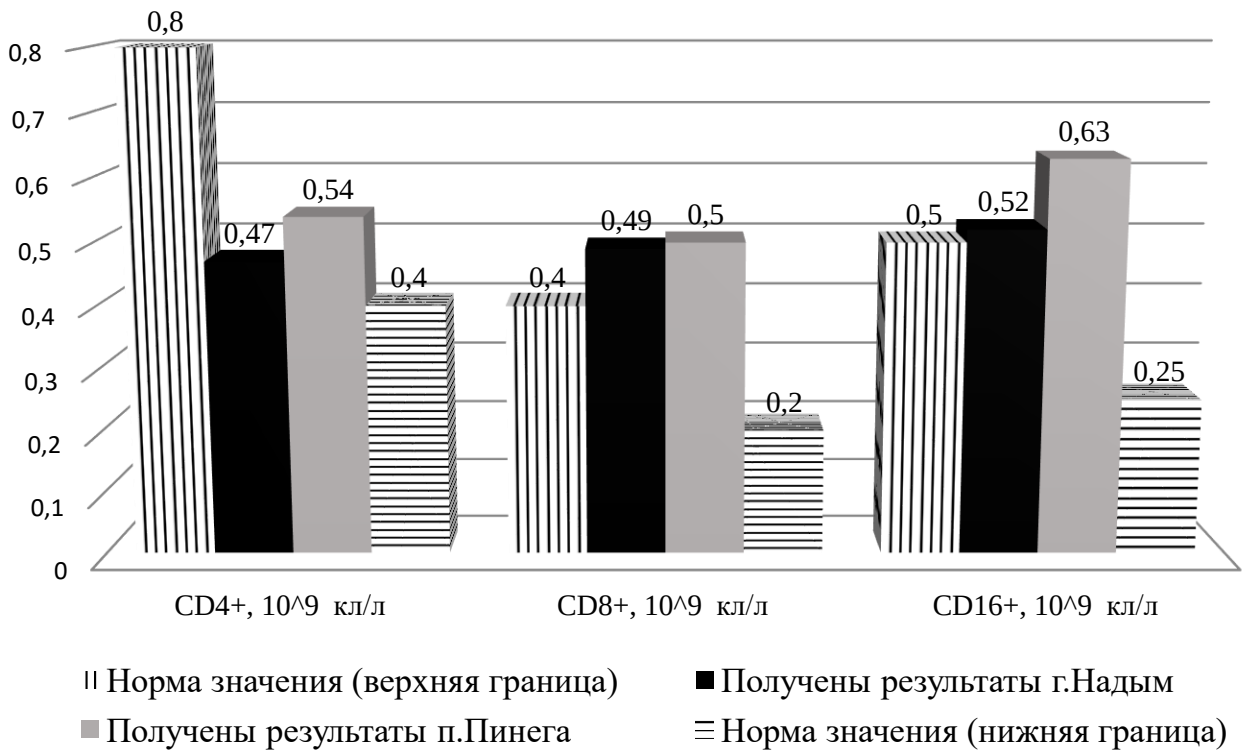


Рисунок 7 - Средние данные цитотоксических клеток у женщин 40 – 60 лет (жителей г. Надым и п. Пинега)

С точки зрения Р.Цинкернагеля,, который получил Нобелевскую премию в области иммунологии, значительная функция зрелых Т-клеток ($CD8^+$) заключается в разрушении клеток-мишеней, пептидов внутреннего происхождения, которые производятся клетками, в которых находятся внутриклеточные паразиты (цитопатические вирусы, внутриклеточные бактерии, микроорганизмы, например лейшмании, гепатит В, туберкулез и др) из соматических клеток, которые экспрессируют антигены МНС класс I [107].

Уровень содержания Т-клеток естественных киллеров ($CD16^+$) в среднем составляет 0,57 $\pm$0,03 $\times$ 10^9 кл/л без существенной разницы по месту проживание (соответственно 0,52 $\pm$ 0,04 и 0,63 $\pm$ 0,05 $\times$ 10^9 кл/л), который находится выше физиологических норм. Уровни содержания естественных киллеров $CD16^+$ в 56,66% случаев у женщин г. Надым и 65,38% случаев у женщин п. Пинега зафиксированы выше физиологических норм.

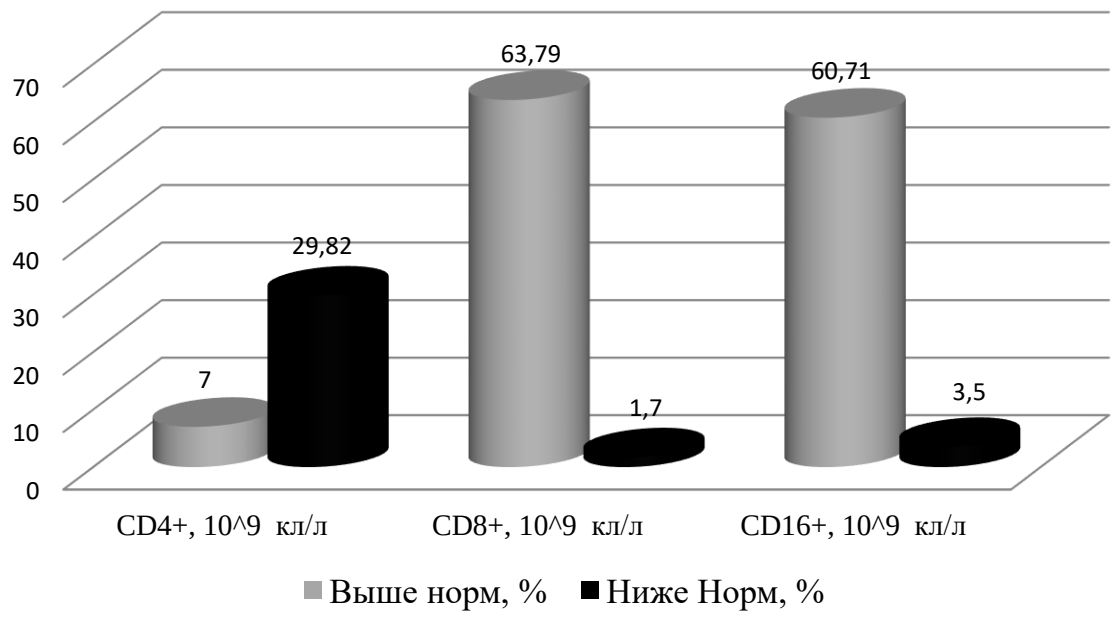


Рисунок 8 - Частота регистрации дисбалансов цитотоксических клеток у женщин 40 – 60 лет (жителей г. Надым и п. Пинега), %

Соотношение между возбуждением и силой иммунного ответа детерминирует позитивные и негативные воздействия иммунного ответа. Как и функции большинства биологических систем, защищенная функция иммунной системы выполняется оптимально в 80-98% случаев но никогда не в 100% [97]. При этом мнении, иммунный ответ вызывает положительные воздействия на организм, но цитотоксические лимфоциты ($CD8^+$, $CD16^+$) могут при определенных концентрациях обусловить патологический процесс и привести к заболеванию, в то время сама инфекция может быть не представлять собой серьезную угрозу для организма, а в результате разрушения тканей организма под воздействием превышения цитотоксичности.

Концентрация Т-лимфоцитов взаимосвязанных с интерлейкин-2 активацией ($CD25^+$), составляет 0,51 $\pm$0,04 × 10^9 кл/л (0,45 ± 0,03 у женщин г. Надым и 0,84 ± 0,18 × 10^9 кл/л у женщин п. Пинега, $p<0,001$). В подтверждение активации Т-клеточного иммунитета указывает тот факт, что уровень клеток с рецептором к интерлейкин-2 ($CD25^+$) увеличивается, причем он находится ближе к верхней границе физиологических норм.

Уровни содержания лимфоцитов, несущих рецепторы к интерлейкину-2 ($CD25^+$) зафиксированы выше физиологических норм значительно чаще у женщин

п. Пинега чем женщин г. Надым (соответственно 80 и 33,33%, $p<0,001$). Ученые полагали, что цитотоксические лимфоциты $CD8^+$ играют большую роль в процессе торможения иммунного ответа, а Т-хелперы/индукторы лимфоциты $CD4^+$ активируют иммунный ответ, однако роль Т-клеток $CD8^+$ не была установлена. В данное время регуляторные клетки $CD4^+$, которые экспрессируют рецептор $CD25^+$ и продуцируют интерлейкин-10, имеют важное значение при аутоиммунных заболеваниях, трансплантации и опухолях. Однако их роль в живом организме не установлена [107].

Содержание малодифференцированных клеток ($CD10^+$) в среднем $0,49 \pm 0,03 \times 10^9$ кл/л без существенной разницы по месту проживание (соответственно $0,44 \pm 0,03$ и $0,54 \pm 0,05 \times 10^9$ кл/л), что находится в пределах физиологических норм. В нашем исследовании повышенные концентрации клеток $CD10^+$, отражающих уровни лимфопролиферации встречались чаще у женщин п. Пинега чем женщин г. Надым (36,66 и 16,66% соответственно, $p<0,05$). Поскольку экспрессия $CD10^+$ предшественниками клеток гемопоэтического ряда предопределяет их развитие по В-клеточному типу [29]. Можно предполагать, что в периферической крови В-лимфоидные клетки формирована в первую очередь клетками, способными к пролиферации.

Содержание клеток с рецептором к трансферрину ($CD71^+$) в среднем составило $0,51 \pm 0,03 \times 10^9$ кл/л, причем у женщин г. Надым достоверно ниже, чем у женщин п. Пинега ($0,44 \pm 0,04$ и $0,58 \pm 0,05 \times 10^9$ кл/л соответственно, $p<0,05$), что содержание $CD71^+$ у женщин г. Надым находится ниже физиологических норм, а у женщин п. Пинега находится на нижней границе физиологических норм. Высокие концентрации лимфоцитов с рецепторами к трансферрину ($CD71^+$) в среднем наблюдаются в 5% случаев (3,33% женщин г. Надым и 6,89% женщин п. Пинега). Анализ показал, что у 52,5% респондентов (70% женщин г. Надым и 34,48% женщин п. Пинега, $p<0,001$) выявлены концентрации лимфоидных клеток с рецепторами к трансферрину ниже чем физиологические нормы.

Известно, что Т-клеток с рецептором к трансферрину участвуют в метаболизме железа в процессе активации лимфоцитов, установлено, что трансферин стимулирует лимфопролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов [107;113;129].

Выражение рецептора к трансферрину управляют уровни содержания внутриклеточного железа. Экспрессия ($CD71^+$) увеличивается при снижении концентрации и повышенной потребности железа, поскольку рецепторы к трансферрину поддерживают преобразовать плазматический трансферрин в железо и транспортировать его внутрь клетки. Соединения железа приводят к снижению количества рецепторов $CD71^+$ [29].

Содержание лимфоцитов с антигенным маркеров $HLA\text{-}DR^+$ составляет $0{,}48 \pm 0{,}03 \times 10^9$ кл/л без существенной разницы по месту проживание (соответственно $0{,}45 \pm 0{,}03$ и $0{,}5 \pm 0{,}05 \times 10^9$ кл/л), что находится в пределах нормы. В нашем исследовании активированное состояние гуморального звена иммунитета с высокими средними значениями клеток с рецепторами к $HLA\text{-}DR^+$ отмечалось у 9,83% обследуемых (6,66% женщин г. Надым и 12,9% женщин п. Пинега), а низкое содержание клеток с рецепторами к $HLA\text{-}DR^+$ отмечалось у 27,86% обследуемых (30% женщин г. Надым и 25,8% женщин п. Пинега). Молекулы HLA-DR играют основную роль в процессе регуляции активности всех клеток, которые представляют антигены. Изучая снижение экспрессии HLA-DR, доказали существование связи между снижением $HLA\text{-}DR^+$ и иммунодефицитами и хроническим воспалительных процессов [29].

Средний уровень содержания Т-лимфоцитов с рецептором к апоптозу ($CD95^+$) составляет $0{,}49 \pm 0{,}03 \times 10^9$ кл/л без существенной разницы по месту проживание ($0{,}48 \pm 0{,}04$ и $0{,}51 \pm 0{,}04 \times 10^9$ кл/л соответственно), что находятся в пределах физиологических норм. Апоптоз иммунокомпетентных лимфоцитов обеспечивает поддержание иммунного гомеостаза, и дифференцировки и развития клеточных иммунной системы, в том числе Т- и В-лимфоциты [29]. В нашем исследовании повышение уровни среднего содержания клеток с рецепторами к апоптозу $CD95^+$ обнаружено у 36,66% обследуемых, а снижение процесса апоптоза отмечено у 45% случаев (53,33% женщин г. Надым и 36,66% женщин п. Пинега, $p<0{,}05$).

Известно, что апоптоз играет особую роль в жизненных функциях иммунной системы на всех уровнях клеточного развития, причем он контролирует толерантность иммунной системы, аутоиммунные, лимфопролиферативные, и другие иммунопатологические процессы. Т-лимфоциты, которые созревают в тимусе, испытывают на способность распознать инородный антиген. Те из них, кто

не способен это сделать, приговариваются к апоптозу. И также тестируются на безвредность «для своих»: клетки, интенсивно отвечающий на собственные белки, тоже приговариваются к апоптозу [13;107].

Проведен корреляционный анализ между уровнями содержания иммунокомпетентных клеток показал то, что у женщин г. Надым выявлены сильные прямые корреляционные взаимосвязи лимфоцитов ($CD3^+$) с клетками – $CD4^+$ (r=0,72), $CD16^+$ (r=70), $CD25^+$ (r=0,72), $CD71^+$ (r=0,72), p<0,01 (Рисунок 9), и средние прямые корреляционные взаимосвязи отмечены с клетками - $CD5^+$ (r=0,68), $CD8^+$ (r=0,66), $CD95^+$ (r=0,59), HLA-DR^+ (r=0,67), p<0,01 (Рисунок 10) : умеренная прямая корреляционная взаимосвязь зафиксирована с клетками – $CD10^+$ (r=0,46), p<0,05. Слабых взаимосвязей не было выявлено ни в одном случае.

Таким образом, при считывании сильных взаимосвязей между клетками $CD3^+$ с клетками $CD4^+$, $CD16^+$, $CD25^+$, $CD71^+$, следует предположить, что низкие концентрации клеток с рецепторами к $CD3^+$ в большей степени управляет и направляет этапы иммунного ответа при уменьшении концентрации Т-хелперов/индукторов лимфоцитов $CD4^+$ и увеличении концентрации естественных киллеров $CD16^+$. Также влияет на процесс пролиферации, так как он влияет на уровни концентрации рецепторов к интерлейкину-2 ($CD25^+$) и к трансферину ($CD71^+$), играющих основную роль в процессе пролифирации.

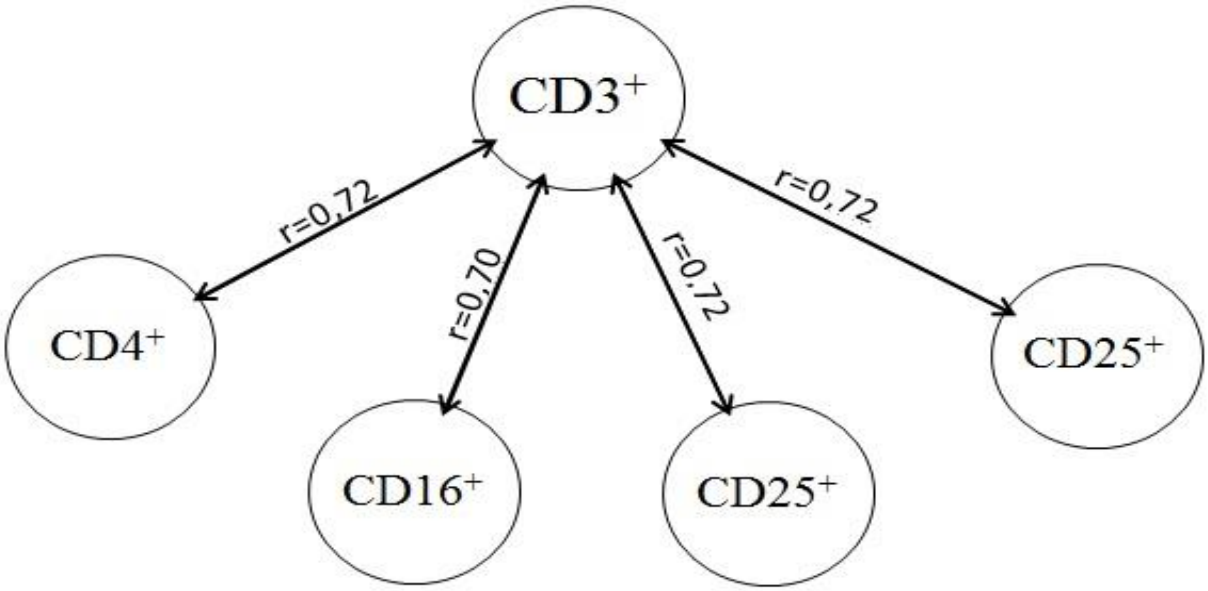


Рисунок 9 - Сильные корреляционные взаимосвязи между уровнями содержания иммунокомпетеных клеток с клетками $CD3^+$ у женщин (жителей г. Надым)

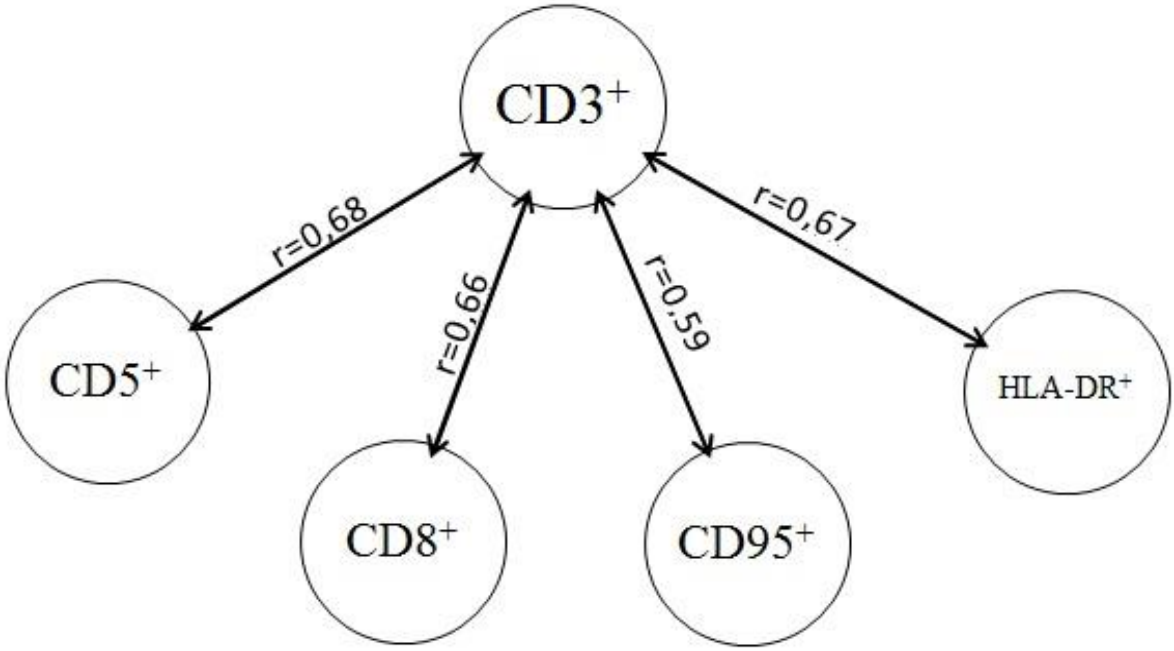


Рисунок 10 - Средние корреляционные взаимосвязи между уровнями содержания иммунокомпетеных клеток с клетками $CD3^+$ у женщин (жителей г.Надым)

Также при изучении силы корреляционной взаимосвязи иммунокомпетентных клеток наблюдали то, что у женщин г. Надым существуют сильные прямые корреляционные связи между Т-хелперами/индукторами лимфоцитами ($CD4^+$) с клетками – $CD3^+$ (r=0,72), $CD5^+$ (r=0,72), $HLA\text{-}DR^+$ (r=0,71), p<0,01 (Рисунок 11). И средние прямые корреляционные связи с клетками – $CD8^+$ (r=0,57), $CD10^+$ (r=0,67), $CD25^+$ (r=0,67), $CD71^+$ (r=0,58), $CD95^+$ (r=0,67), p<0,01 (Рисунок 12). И умеренная прямая корреляционная взаимосвязь зафиксирована с клетками – $CD16^+$ (r=0,47), p<0,01. Слабых взаимосвязей не было выявлено ни в одном случае.

В нашем исследовании средняя корреляционная связь выявлена между содержанием Т-хелперов/индукторов и цитотоксических лимфоцитов (CD4+, CD8+) (r=0,57, p<0,01).

Несмотря на то, что эти клетки работают в противоположных направлениях, причем они могут создавать конкурентоспособные взаимосвязи, но статистические результаты показывают то , что достоверное прямое взаимоотношение между

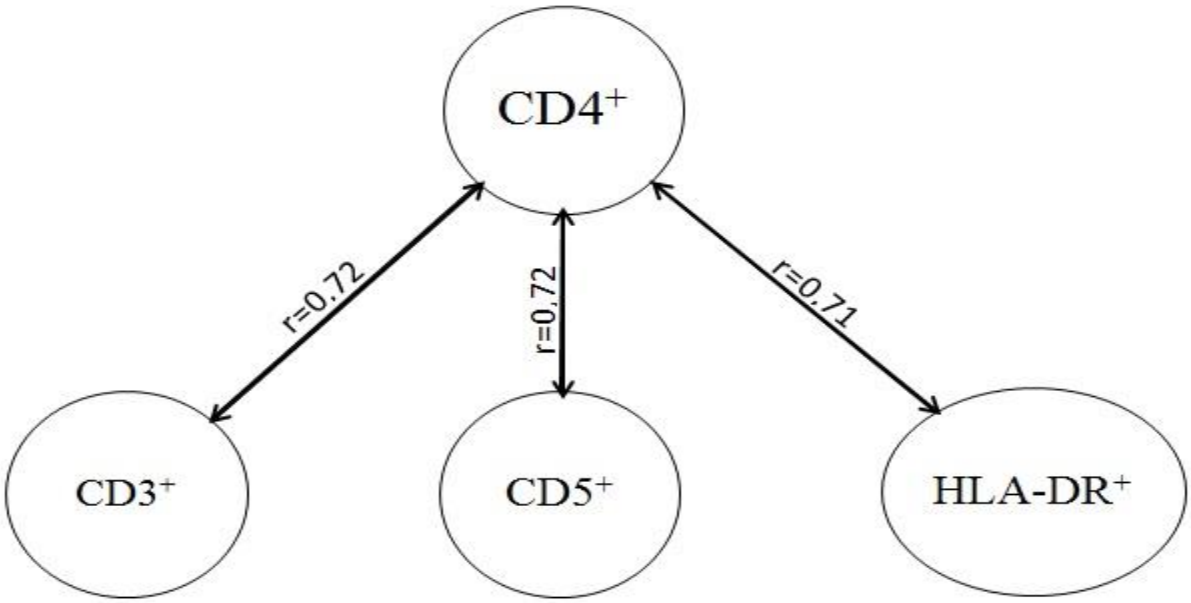


Рисунок 11 - Сильные корреляционные взаимосвязи между уровнями содержания иммунокомпетентных клеток с клетками $CD4^+$ у женщин (жителей г.Надым)

содержанием $CD4^+$ и $CD8^+$,что свидетельствует о необходимости наличии и сохранения баланса между данными фенотипами Т-клеток.

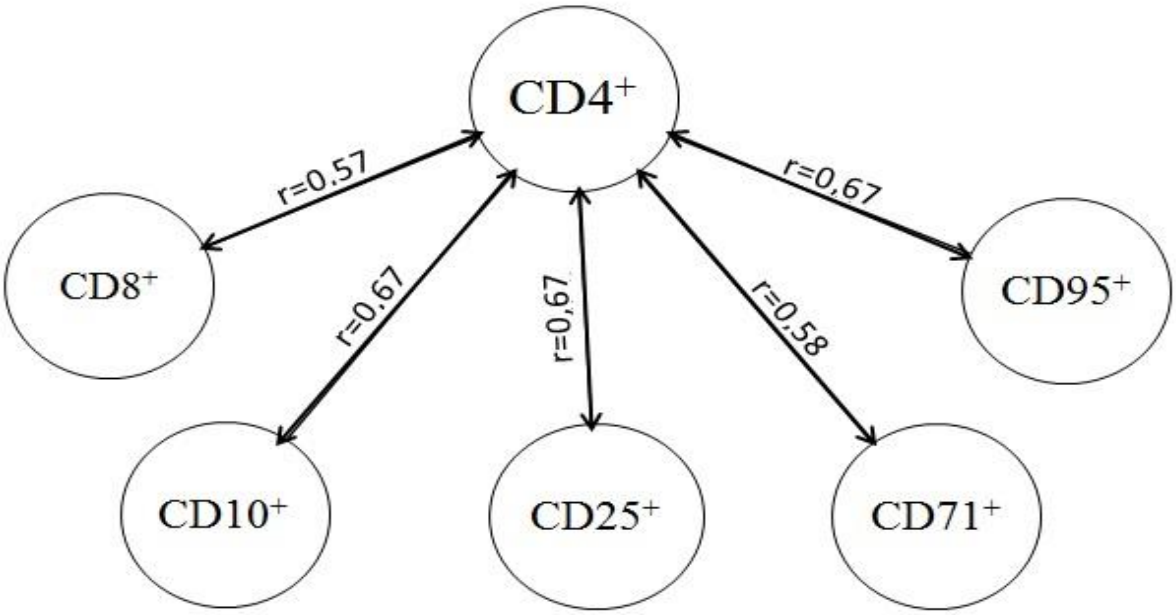


Рисунок 12 - Средние корреляционные взаимосвязи между уровнями содержания иммунокомпетентных клеток с клетками $CD4^+$ у женщин (жителей г.Надым)

Изучив корреляционную связь между содержанием клеток ($CD5^+$) и содержанием иммунокомпетентных клеток у женщин г. Надым, показали сильные прямые взаимосвязи с клетками – $CD4^+$ (r=0,72), $CD8^+$ (r=0,72), $CD25^+$ (r=0,82), $CD95^+$ (r=0,81), p<0,01 (Рисунок 13). И средние прямые взаимосвязи с клетками – $CD3^+$ (r=0,68), $CD10^+$ (r=0,63), $CD16^+$ (r=0,54), $CD71^+$ (r=0,54), HLA-DR^+ (r=0,59), p<0,01(Рисунок 14). Умеренных и слабых взаимосвязей не было выявлено ни в одном случае.

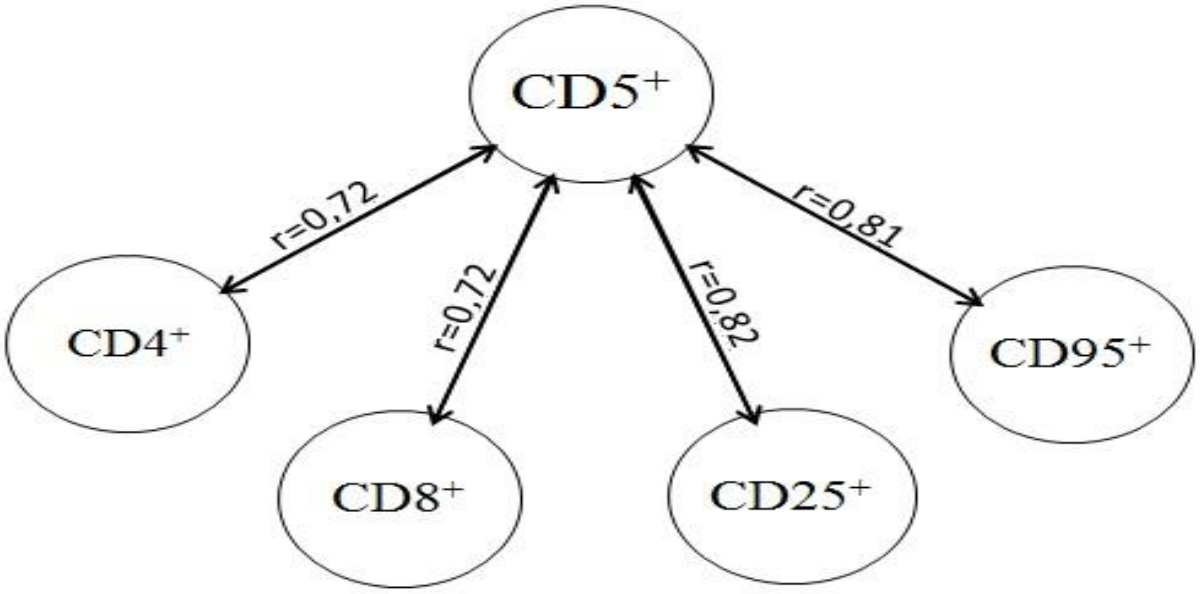


Рисунок 13 - Сильные корреляционные взаимосвязи между уровнями содержания иммунокомпетеных клеток с клетками $CD5^+$ у женщин (жителей г. Надым)

Интересно отметить, что сильные взаимоотношения между $CD5^+$ и $CD4^+$, $CD8^+$, $CD25^+$, $CD95^+$ свидетельствуют о влиянии $CD5^+$ на процесс пролиферации, индуцированной интерлейкином-2, и на уровни содержании Т-хелперов/индукторов и цитотоксических лимфоцитов т.е. тип иммунного ответа.

Исследования показывают, что функции CD5 как рецептор, доставляющие ко-стимулирующие сигналы Т-клеткам в манере, подобной CD2 и CD28. Анти-CD5 антитела стимулируют пролиферацию Т-клеток, опосредованной CD3 совместно с Т-клеточным рецептором и секреции интерлейкина-2 и экспрессии его рецептора, а также вызывать увеличение концентрации внутриклеточного Ca^{2+} [131;137;143].

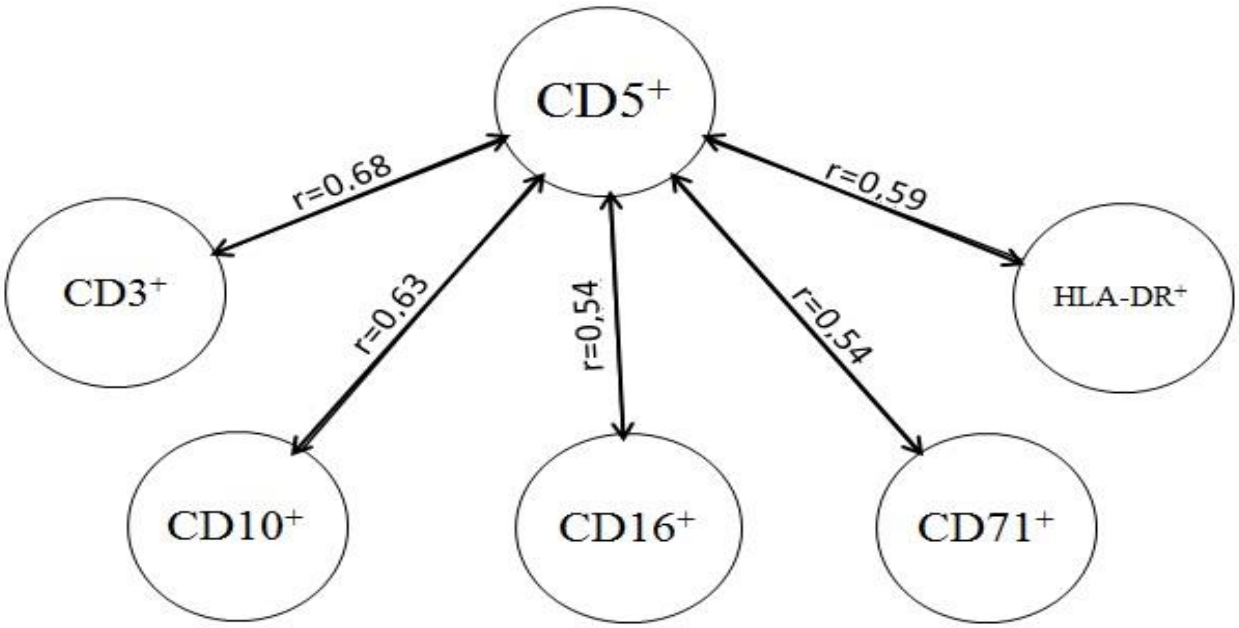


Рисунок 14 - Средние корреляционные взаимосвязи между уровнями содержания иммунокомпетентных клеток с клетками CD5+ у женщин (жителей г. Надым)

В дополнение к своей функции в качестве ингибирующего рецептора и модулятора аутоиммунитета, CD5 регулирует процесс активации, вызывающих гибель клеток (activation-induced cell death (AICD)), и противоопухолевое иммунные ответы [141].

В ходе исследования у женщин г. Надым отмечали сильные прямые взаимоотношения между клетками, несущими на своей поверхности маркеры ($CD16^+$) с клетками - $CD3^+$, $CD71^+$, HLA-DR $^+$. И клетками, имеющими рецепторы к интерлейкину-2 (CD25+) с клетками - $CD3^+$, $CD5^+$, $CD95^+$.

Следует отметить, что сигналы интерлейкина-2, может индуцировать экспрессию FAS рецептора смерти (CD95) и FAS-лиганд (CD95L) на Т-клетках, что может способствовать апоптозу этих клеток посредством активации, вызывающих гибель клеток (activation-induced cell death (AICD)) [122].

Результаты исследования зафиксировали у женщин г. Надым сильные прямые взаимосвязи между клетками, содержащими маркеры $CD95^+$ с клетками $CD5^+$, $CD25^+$, HLA-DR^+. И средние прямые взаимосвязи клеток $CD95^+$ с клетками – $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD10^+$, $CD16^+$, $CD71^+$.

Таблица 3 - Корреляционные взаимосвязи между уровнями содержания иммунокомпетентных клеток у женщин г. Надым

	$CD3^+$	$CD4^+$	$CD5^+$	$CD8^+$	$CD10^+$	$CD16^+$	$CD25^+$	$CD71^+$	$CD95^+$	$HLA\text{-}DR^+$
$CD3^+$	1,00	,72**	,68**	,66**	,46*	,70**	,72**	,72**	,59**	,67**
$CD4^+$	,72**	1,00	,72**	,57**	,67**	,47**	,67**	,58**	,67**	,71**
$CD5^+$	,68**	,72**	1,00	,72**	,63**	,54**	,82**	,54**	,81**	,59**
$CD8^+$	,66**	,57**	,72**	1,00	,43*	,58**	,68**	,48**	,61**	,51**
$CD10^+$	,46*	,67**	,63**	,43*	1,00	,26	,43*	,34	,52**	,41*
$CD16^+$	,70**	,47**	,54**	,58**	,26	1,00	,59**	,76**	,63**	,75**
$CD25^+$	,72**	,67**	,82**	,68**	,43*	,59**	1,00	,55**	,78**	,58**
$CD71^+$	,72**	,58**	,54**	,48**	,34	,76**	,55**	1,00	,60**	,80**
$CD95^+$	,59**	,67**	,81**	,61**	,52**	,63**	,78**	,60**	1,00	,70**
$HLA\text{-}DR^+$	,67**	,71**	,59**	,51**	,41*	,75**	,58**	,80**	,70**	1,00

**. Корреляция значима на уровне 0.01 , *. Корреляция значима на уровне 0.05

Значения корреляционных взаимосвязей лимфоцитов с рецепторами к $CD95^+$ с клетками $CD3^+$, $CD4^+$, $CD5^+$, $CD8^+$, $CD10^+$, $CD16^+$, $CD25^+$, $CD71^+$, $HLA\text{-}DR^+$ косвенно доказывают на то, что апоптоз играет важную роль в формировании экологически зависимых иммунодефицитов на севере независимо от типа патологии. Таким образом, экспрессия $CD95^+$ определяет степень жизнеспособности клетки, возможность ее функциональной активности вне зависимости от способности ее к пролиферации [29;136].

При проведении корреляционного анализа выявили сильные прямые взаимосвязи между клетками, имеющими рецепторы к трансферрину ($CD71^+$) с клетками - $CD3^+$, $CD16^+$, $HLA\text{-}DR^+$. Средние прямые связи зарегистрировали между $CD71^+$ с клетками – $CD4^+$, $CD5^+$, $CD25^+$, $CD95^+$.

Итак, рассматривая существование сильных и средних взаимоотношений между клетками $CD71^+$ с клетками $CD3^+$,$CD4^+$,$CD5^+$,$CD16^+$,$CD25^+$,$CD95^+$, $HLA\text{-}DR^+$,

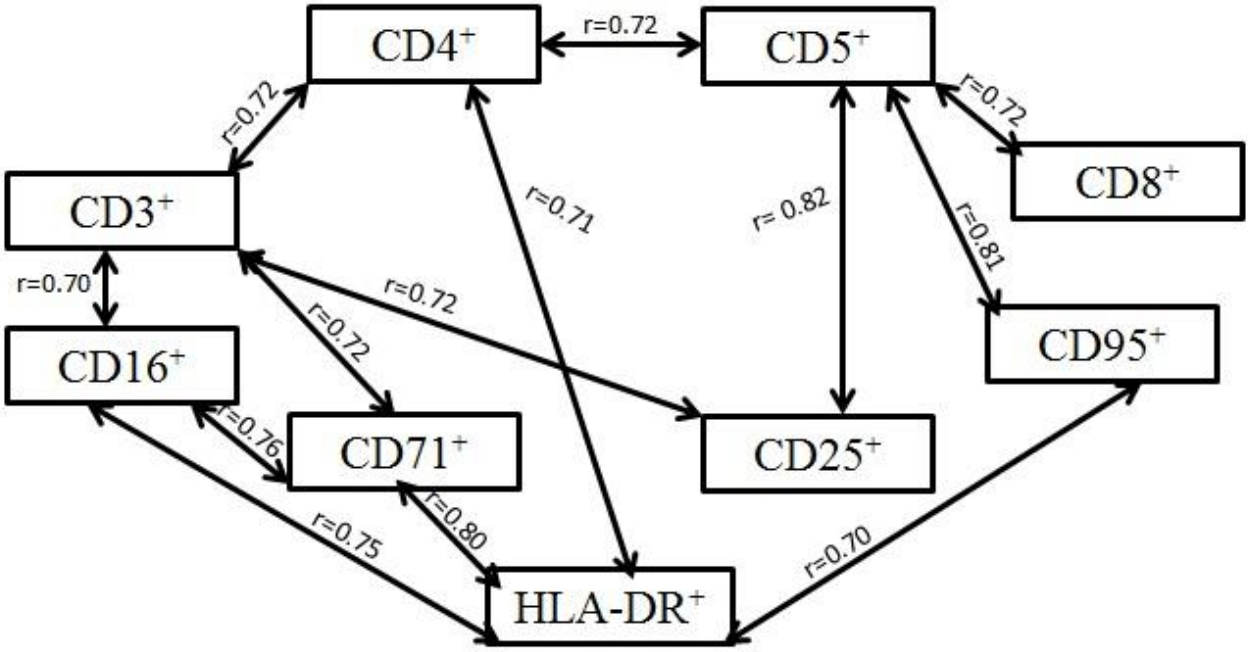


Рисунок 15 - Сильные корреляционные взаимосвязи у женщин (жителей г. Надым)

следует полагать, что низкие концентрации клеток с рецепторами к трансферрину (CD71+) в большой степени контролируют этапы иммунного ответа.

Проведен корреляционный анализ между уровнями содержания иммунокомпетентных клеток показал то, что у женщин п. Пинега выявлены сильные прямые корреляционные взаимосвязи лимфоцитов, несущих на своей поверхности маркеры ($CD3^+$) с клетками $CD4^+$ (r=0.82), $CD8^+$ (r=0.77), $CD10^+$ (r=0.9), $HLA\text{-}DR^+$ (r=0.72) $p<0.01$. И клеток, имеющих маркеры $CD5^+$ с клетками $CD8^+$ (r=0.71), $CD10^+$ (r=0.80) $p<0.01$. Также между Т-хелперами/индукторами лимфоцитами ($CD4^+$) с клетками – $CD8^+$ (r=0,82), $CD10^+$ (r=0,75) $p<0.01$.

Результаты исследования зафиксировали у женщин п. Пинега сильные прямые взаимосвязи между клетками, несущими на своей поверхности маркеры **(**$CD16^+$) с клетками, несущими рецепторы к трансферрину $CD71^+$ (r=0,74), к апоптозу $CD95^+$ (r=0,83), и $HLA\text{-}DR^+$ (r=0.72) $p<0.01$ (Рисунок 16).

Как нам видится, достойный внимания взаимоотношений зафиксирован между содержанием $HLA\text{-}DR^+$ и $CD95^+$ у женщин г. Надым и п. Пинега, которые при статистических результатах показывают сильную прямую корреляционную связь между ними (соответственно r=0,70, r=0,79, $p<0,01$).

Таблица 4 - Корреляционные взаимосвязи между уровнями содержания иммунокомпетентных клеток у женщин п.Пинега

	CD3+	CD4+	CD5+	CD8+	CD10+	CD16+	CD71+	CD95+	HLA-DR+
CD3+	1,00	,82**	,67**	,77**	,90**	,45	,23	,49*	,72**
CD4+	,82**	1,00	,61**	,82**	,75**	,32	,09	,37	,62**
CD5+	,67**	,61**	1,00	,71**	,80**	,61**	,49*	,52*	,67**
CD8+	,77**	,82**	,71**	1,00	,67**	,37	,31	,50*	,73**
CD10+	,90**	,75**	,80**	,67**	1,00	,54*	,39	,46	,65**
CD16+	,45	,32	,61**	,37	,54*	1,00	,74**	,83**	,72**
CD71+	,23	,09	,49*	,31	,39	,74**	1,00	,60*	,56*
CD95+	,49*	,37	,52*	,50*	,46	,83**	,60*	1,00	,79**
HLA-DR+	,72**	,62**	,67**	,73**	,65**	,72**	,56*	,79**	1,00

**. Корреляция значима на уровне 0.01 , *. Корреляция значима на уровне 0.05.

Существование этого взаимоотношения может указывать на регуляции апоптоза иммунокомпетентных клеток со стороны системы главного комплекса гистосовместимости класс II (MHC-II).

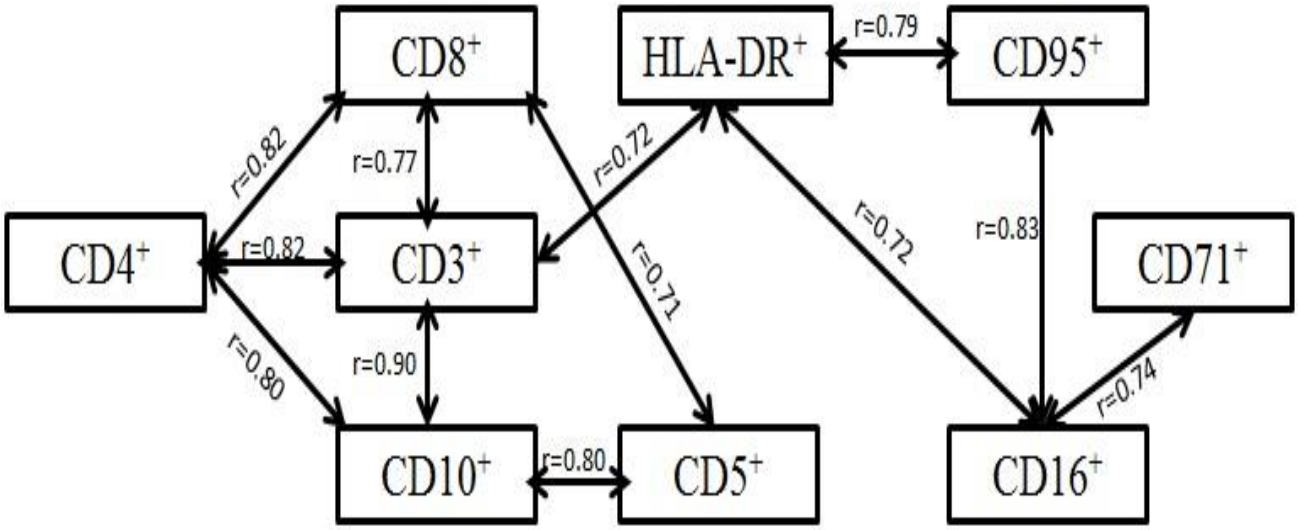


Рисунок 16 - сильные корреляционные взаимосвязи у женщин (жителей п. Пинега)

Представляло интерес изучение активности фагоцитов. Следует отметить, что в условиях севера сила фагоцитоза очень высока. В нормальном состоянии фагоцитарное число составляет 1 – 8 [107]. Нами установлено, что у женщин п. Пинега активность фагоцитов в среднем составляет 53,40 ± 1,05%, что находится на нижней границе физиологических норм, причем у 29,03% женщин п. Пинега были выявлены дефицита активности фагоцитов. А у женщин г. Надым активность фагоцитов в среднем составляет 68,60 ± 1,38%, что находится в переделах физиологических норм, дефицит активности фагоцитов зарегистрировали у 20% женщин г. Надым. В результате нашем исследовании фагоцитарное число составило в среднем 5,24 ± 0,18 и 8,18 ± 0,27 у женщин п. Пинега и г. Надым соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иммунологическая реактивность северян характеризуется повышенным уровнем иммуносупрессии, что в свою очередь свидетельствует об активизации клеточных, а в конечном итоге и гуморальных механизмов иммунитета [28]. Известно, что запас функциональных возможностей организма определяет быстрое приспособление к меняющимся условиям среды [8;9;17].

Проведенные исследования содержания иммунокомпетентных клеток и их активности у женщин 40-60 лет, проживающих в условиях Европейского Севера и Западно-Сибирской низменности, позволило выявить ряд особенностей.

Наиболее частым дефектом иммунной защиты у женщин п. Пинега является лейкопения (35,50%) и низкие содержание нейтрофилов (38,70%), $p<0,001$.

Повышенные средние значения моноцитов встречались в 3 раза чаще у женщин г. Надым (36,66 и 12,90%, соответственно); эозинофилов в 6 раз чаще – у женщин г. Надым (26,66 и 4,34% соответственно), что характеризует напряженное состояние на уровне доиммунных реакций.

Дефицит зрелых Т-клеток $CD3^+$ и общей популяции Т-лимфоцитов $CD5^+$ зарегистрировали у 88 – 100% женщин 40 – 60 лет, проживающих в условиях севера не зависимо от района проживания.

Повышенное содержание цитотоксических лимфоцитов CD8+ и естественных киллеров CD16+ отмечено у 60 и 56,66% жителей г. Надым соответственно, у 67,85 и 65,38% жителей п. Пинега на фоне низкого уровня содержания Т-хелперов/индукторов лимфоцитов (CD4+), не зависимо от района проживания.

Средний уровень хелперно/супрессорного коэффициента CD4+/ CD8+, отражающего резервные возможности иммунного гомеостаза, равен 1,02±0,04, что находится на нижней границе физиологических норм за счёт крайне высокой цитотоксичности, не зависимо от района проживания.

Адаптивный иммунный ответ у обследуемых женщин формируется через Т-клеточно-опосредованную активацию у жителей Европейского Севера России (п. Пинега) и В-клеточную активацию у жительниц Западно-Сибирской равнины (г. Надым): недостаточное содержание клеток с рецепторами к трансферрину $CD71^+$ регистрировали у 70,00 и 34,48% жителей г. Надым и п. Пинега соответственно.

Высокое содержание клеток с рецепторами к интерлейкину-2 $CD25^+$ у 80 и 33,33% жителей п. Пинега и г. Надым соответственно. Низкий уровень апоптоза $CD95^+$ отмечен у 53,33 и 36,66% жителей г. Надым и п. Пинега соответственно, низкая В-клеточная активность клеток с рецепторами к антигенам гистосовместимости второго класса $HLA\text{-}DR^+$ у 30 и 25,8% жителей г. Надым и п. Пинега соответственно.

Уровень клеток-активаторов значительно выше у женщин Европейского Севера РФ (п. Пинега): выявлено достоверное различие в содержании клеток с рецепторами к трансферрину $CD71^+$ между женщинами г. Надым и п. Пинега (0,44 ± 0,04 и 0,58 ± 0,05 × 10^9 кл/л соответственно, $p < 0,05$), и содержании клеток с рецепторами к интерлейкину-2 CD25+ (0,45 ± 0,03 у женщин г. Надым и п. Пинега, соответственно 0,84 ± 0,18 × 10^9).

Наличие жёстких корреляционных взаимосвязей между клетками $CD3^+$ с клетками с рецепторами $CD4^+$, $CD16^+$, $CD25^+$, $CD71^+$ у женщин г. Надым, косвенно свидетельствует, что именно низкие концентрации дифференцированных зрелых функционально-активных клеток в большей степени определяют последующие этапы адаптивного иммунного ответа, способствуют активации классическим путём через клетки с рецепторами к интерлейкину-2 ($CD25^+$) и к трансферрину ($CD71^+$).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авцын, А.П. Введение в географическую патологию / А.П. Авцын.- М.: Медицина, 1972.-328 с.
2. Агаджанян, Н.А. Основы физиологии человека / Н.А. Агаджанян, И.Г. Власова, Н.В. Ермакова, В.И. Торшин / под ред. Академика РАМН Н.А. Агаджанян. - М.: Изд-во РУДН, 2005.- 408 с.
3. Агаджанян, Н.А. Адаптация человека к условиям Крайнего Севера: эколого-физиологические механизмы / Н.А. Агаджанян, Н.Ф. Жвавый, В.Н. Ананьев. - М.: КРУК, 1998. -240 с.
4. Агаджанян, Н.А. Нормальная физиология / Н.А. Агаджанян, В.М. Смирнов. – М.: Медицинское информационное агентство, 2009. – 520 с.
5. Айвазова, М.С. Физиологический статус иммунной системы у местных и иногородних студентов старших курсов вузов г. Архангельска: автореф.дис. канд. биол. Наук.- Архангельск, 2010.- 16 с
6. Актуальные проблемы адаптации к природным и экосоциальным условиям среды: Материалы симп. с междунар. участием.- Ульяновск, 2002.- 190 с.
7. Андреева, Ю.С. Роль нейтрофилов в регуляции микробиоценоза влагалища женщин: дис. канд. мед. наук. - Челябинск, 2005.- 150 с.
8. Анисимов, В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения / В.Н. Анисимов.- СПб: Наука, 2003.- 468 с.
9. Антюфеева, Т.В. Антропогенная трансформация природных комплексов в горнорудных районах : Дис. канд. геогр. наук. - Барнаул, 2004 -189 с.
10. Ардашев, А.А. Характеристика функциональной активности надпочечников и щитовидной железы человека в связи с длительностью проживания на Северо-Востоке СССР: автореф. дис. канд. биол. наук. - Новосибирск, 1985. - 18 с.
11. Баевский, Р.М. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний / Р.М. Баевский, А.П. Берсенева.- М.: Медицина, 1997. - 236 с.
12. Бактон, К.А. Методы анализа хромосомных аберраций у человека / К.А. Бактон, Г.С. Эванс.- Женева, 1975.- 79 с.

13. Барышников, А.Ю. Иммунологические проблемы апоптоза / А.Ю. Барышников, Ю.В. Шишкин.- М.: Эдиториал УРСС, 2002. - 320 с.
14. Бирулина, А.Г. Медико - экологические проблемы арктической зоны на примере городского округа "г. Якутск" / А.Г. Бирулина ; науч. рук. Е. П. Янкович // Творчество юных - шаг в успешное будущее : Арктика и её освоение : материалы IX Всероссийской научной молодежной конференции с международным участием с элементами научной школы имени профессора М.К. Коровина, г. Томск, 10-14 октября 2016 г. — Томск : Изд-во ТПУ, 2016. - С. 380-382.
15. Бичкаева, Ф.А. Соотношение гуморальных факторов естественного иммунитета и показателей липидного обмена у детей-аборигенов северо-востока России / Ф. А. Бичкаева [и др.] // Экология человека.- 2010.- .№ 5.- С.17-19.
16. Бичкаева, Ф.А. Эндокринная регуляция метаболических процессов на Севере / Ф.А. Бичкаева.- Екатеринбург : Изд. УрО РАН, 2008. - 303 с.
17. Бойко, Е.Р. Физиолого-биохимические основы жизнедеятельности человека на Севере / Е.Р. Бойко.- Екатеринбург, 2005.- 191 с.
18. Виноградова, С.Н. Добыча полезных ископаемых на традиционных территориях коренных народов Севера: особенности, проблемы, механизмы регулирования / С.Н. Виноградова, В.А. Маслобоев // Арктика. Экология и экономика. - 2015. - № 2. - С. 96-103.
19. Вязьмин, А.М. Лонгитудинальные сдвиги в общественном здоровье на Европейском Севере России / А. М. Вязьмин, Т. Г. Светличная, Е. А. Павлова // Экология человека. - 2004. - N 4. - С. 3-7.
20. Галицкий, В.А. Возникновение эукариотических клеток и происхождение апоптоза / В.А. Галицкий // Цитология. - 2005.- Т. 47, № 2. - С. 103-120.
21. Гордеева, А.В. Апоптоз одноклеточных организмов: механизмы и эволюция / А.В. Гордеева, Ю.А. Лабас, Р.А. Звягильская // Биохимия.- 2009.- Т. 69, № 10.- С. 1301–1313.
22. Губкина, З.Д. Особенности гормональной регуляции репродуктивных функций у человека на Севере / З.Д. Губкина, А.В. Ткачев // Обмен веществ и

эндокринная система у человека на Севере. - Сыктывкар: Коми НЦ УрО РАН, 1992. - С. 45-72.

23. Гудков, А.Б. Новоселы на Европейском Севере. Физиолого-гигиенические аспекты / А.Б. Гудков, О.Н. Попова, А.А. Небученных. -Архангельск : Изд-во Сев. гос. мед. ун-та.- 2012. - 285 с.
24. Гудков, А.Б. Пульмонотропные факторы Европейского Севера : обзор / А.Б. Гудков, О.Н. Попова // Вестн. Помор, ун-та.- 2008. - № 2.- С. 15-22.
25. Гудков, А.Б. Эколого-физиологическая характеристика климатических факторов Севера / А.Б. Гудков, О.Н. Попова, Н.Б. Лукманова // Экология человека. - 2012. - № 1. - С. 12-17.
26. Гудков, А.Б. Внешнее дыхание человека на Европейском Севере / А.Б. Гудков, О.Н. Попова.- Архангельск, изд-во Северного гос. мед. университета. - 2012. - 251 с.
27. Добродеева, Л.К. Экологическая зависимость физиологических функций человека: монография / Л.К. Добродеева, Ф.А. Бичкаева, Е.В. Типисова, Л.В. Поскотинова. – Архангельск: Изд-во Арханг. гос. техн. ун-та, 2006. – 299 с.
28. Добродеева, Л.К. Структура заболеваемости и состояние иммунитета жителей Ненецкого автономного округа / Л.К. Добродеева, О.А. Ставинская, А.В. Самодова // Исследование и освоение углеводородных ресурсов прибрежных регионов : материалы Междунар. рос.-норвеж. науч. конф. - Архангельск, 2013. - С. 127-129.
29. Добродеева, Л.К. Взаимосвязи в системе иммунитета: монография / Л.К. Добродеева, А.В. Самодова, О.Е. Карякина ; отв. ред. Л.К. Добродеева ; РАН, УрО, Арханг. науч. центр, Ин-т физиологии прир. адаптаций. - Екатеринбург : 2014. - 198 с.
30. Добродеева, Л.К. Эколого-физиологические подходы в решении вопросов районирования северных территорий: автореф. дис. . д-р мед. наук, проф / Л.К. Добродеева // Экология человека. - 2010. - № 10. - С. 3-11.
31. Добродеева, Л.К. Иммунологическая реактивность, состояние здоровья населения Архангельской области / Л.К. Добродеева, Л.П. Жилина.- Екатеринбург.- 2004. - 230 с.

32. Добродеева, Л.К. Экологически зависимые изменения иммунитета на севере / Л.К. Добродеева, Л.В. Сенькова, Н.Б. Московская // физиологические закономерности гормональных, метаболических, иммунологических изменений в организме человека на европейском севере.- Сыктывкар, 1997. С 97-116.
33. Добродеева, Л.К. Эколого-физиологические подходы в решении вопросов районирования северных территорий / Л.К. Добродеева // Экология человека. - 2010. – № 10. - С. 3-11
34. Долгушин, И.И. Нейтрофилы и гомеостаз / И.И Долгушин, О.В. Бухарин.- Екатеринбург: УрО РАН, 2001. 284 с.
35. Доршакова, Н.В. Особенности патологии жителей Севера / Н.В. Доршакова, Т.А. Карапетян // Экология человека. – 2004. – № 6. – С. 48 - 52.
36. Друзьяк, Н.Г. Как продлить быстротечную жизнь / Авт. предисл. докт. наук В. Дегтяренко. - Одесса: ОКФА, 2001. - 576 с.
37. Душкова, Д.О. Медико-географический анализ территории: опыт исследований на Европейском Севере России/Д.О. Душкова // Гигиена и санитария.- 2013.- № 2.- С.91-94.
38. Евсеева, И.В. Показатели иммунного статуса в двух коренных этнических группах Севера / И.В. Евсеева // Экология человека. - 2010. - N 10. - С. 37-41.
39. Жилина, Л.П. Эколого-физиологическая характеристика иммунного статуса и состояния здоровья населения Архангельской области и Ненецкого автономного округа: автореф. дис. д-ра биол. наук ; Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова.- Архангельск, 2007.- 39 с.
40. Жилина, Л.П. Иммунологическая реактивность человек на севере / Л.П. Жилина, Е.В. Типисова, Е.М. Дюжикова, Н.Б. Московская, С.Л. Кашутин, Л.С. Щенолева, Л.К. Добродеева // физиологические закономерности гормональных, метаболических, иммунологических изменений в организме человека на европейском севере.- Сыктывкар, 1997.- С 117-139.
41. Зарецкая, Ю.М. Новые антигены тканевой совместимости человека / Ю.М. Зарецкая, В.Ю. Абрамов.- М.: Медицина. 1986.- 173 с.
42. Карпин, В.А. Актуальные проблемы северной магнитобиологии / В.А. Карпин // Экология человека.- 2014.- № 4.- С.3-10.

43. Клаус, Дж. Лимфоциты: Методы /Дж. Клаус.- М.: Мир, 1990. - 392 с.
44. Клетки крови — современные технологии их анализа / Г.И. Козинец, В.М. Погорелов, Д.А. Шмаров и др.- М.: Триада-фарм, 2002. - 200 с.
45. Козинец, Г.И. Физиологические системы организма человека, основные показатели / Г.И. Козинец.-М.: Триада-Х, 2000.- 336 с.
46. Козлова, В.В. Матрицы межаттракторных расстояний в оценке эффективности влияния дозированных физических нагрузок на организм человека: автореф. дис. докт. биол. наук / В.В. Козлова. – Сургут, 2012. – 42 с.
47. Комарова, Н.Г. Крайний Север России: геоэкологические факторы риска // Климат и природа.- 2014.- № 3.- С. 35–48.
48. Коробицин, А.А. Экология здоровья трудоспособного населения архангельской области / А.А. Коробицин, П.И. Сидоров, Ю.Р. Теддер // Архангельск.: Изд.-во АГМА.- 1996.-206 с.
49. Кривощеков, В.С. Научные основы мелиорации и рационального использования земель в зоне многолет-немерзлых пород (на примере Чукотки). Автореф. дис. докт. геогр. наук.- Владивосток, 2000. 45 с.
50. Лёзин, В.А. Реки Ямало-Ненецкого автономного округа. Справ. пособие. Издательство «Вектор Бук». Тюмень, 2000.-142 с.
51. Лобченко, Л.Н. Европейский Север: социально-экономические реалии прошлого и перспективы развития в XXI веке / Л. Н. Лобченко // Ученые записки Российского государственного социального университета. - 2010. - № 5 (81). - С. 127-133.
52. Медведев, А.В. проблема загрязнения атмосферного воздуха в тюменской области [Электронный ресурс] / А.В. Медведев, Л.М. Пилипенко // Современные проблемы науки и образования.– № 1 (часть 1) – 2015. - С. 259-259.- Режим доступа: https://science-education.ru/ru/article/view?id=18703 (дата обращения: 24.05.2017).
53. Мельчукова, Н.О. Экологические риски при добыче углеводородного сырья в Арктике / Н.О. Мельчукова ; науч. рук. И.А. Матвеенко // Россия в Арктике. XXI век: среда обитания, общество, освоение: материалы I Всероссийской молодёжной конференции, 14-15 июня 2012 г. – Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2012. – С. 103-105.

54. Меньшикова, Е.А. Физиологические механизмы влияния ламинарина на иммунологическую реактивность : Дис. канд. биол. наук - Архангельск, 2006, 133 с.
55. Меньшикова, Е.А. Содержание тахикинина и иммунологическая реактивность жителей разных климатогеографических условий проживания / Е.А. Меньшикова // Экология человека. - 2010. - № 10. - С. 27-32
56. Мирошниченко, Н.С. Рекреационная география / Н.С. Мирошниченко, И.Т. Твердохлебов.- М.: Изд. МГУ, 1981.-208 с.
57. Молчанов, В.П. Риски чрезвычайных ситуаций в арктической зоне Российской Федерации / В.П. Молчанов, В.А. Акимов, Ю.И. Соколов.- Москва : Всероссийский научно-исследовательский институт по проблемам гражданской обороны и чрезвычайных ситуаций МЧС России, 2011.- 300 с.
58. Морозова, О.С. влияние солей альгиновой кислоты на клеточные и гуморальные механизмы системы иммунитета: дис. канд. биол. наук.- Архангельск, 2010.- 128 с.
59. Морозова, О.С. особенности иммунных реакций у женщин в условиях Арктики / О.С. Морозова, М.С. Каббани, М.С. Туманова, Л.С. Щеголева // Природные ресурсы и комплексное освоение прибрежных районов Арктической зоны: Сб. научных трудов. – Архангельск, 2016.- С 335 - 339.
60. Морозова, О.С. Структура лейкограммы у женщин Ямало-Ненецкого автономного округа города Надым / Морозова О.С., Щёголева Л.С. // Российский иммунологический журнал. – Челябинск, 2015., Т.9(18), №2(2), - С. 68-70.
61. Нагирная, Л.А. Влияние резких изменений метеофакторов на формирование метаболизма иммунокомпетентных клеток крови подростков на Крайнем Севере / Л.А. Нагирная, Л.Б. Захарова, В.В. Фефелова, С.Ю. Скобелева // Дальневосточный медицинский журнал. - 2006.- № 2.- С. 38-40.
62. Наука и техника в решении проблем окружающей природной среды / Под ред. Н.Г. Рыбальского. – М.: РЭФИА, 1996. – 81 с.
63. Некрасова, М.В. Соотношение содержание тестостерона и иммунологических параметров вахтовиков-гидрографов, работающих в водах арктических морей / М.В. Некрасова, Л.С. Щёголева // Природные ресурсы и комплексное

освоение прибрежных районов Арктической зоны: Сб. научных трудов. – Архангельск, 2016.- С 339 - 342.

64. Новохатин, В.В. Биоклиматические ресурсы Северного Зауралья / В.В. Новохатин // Аграрный вестник Урала. - 2015. - № 8. - С. 22-28.

65. Орлов, В.П. Проблемы управления природными ресурсами. – М.: Геоинформмарк, 1998. – 42 с.

66. Основы клинической гематологии: учебное пособие / С.А. Волкова, Н.Н. Боровков.- Н. Новгород: Издательство Нижегородской гос. медицинской академии, 2013.- 400 с.

67. Пашина, Н. А. Физиологические особенности иммунного статуса коренного (малочисленного) населения Ямало-Ненецкого автономного округа. Автореф. дис. канд. биол. наук. – Надым: 2009.- 18 с.

68. Пашина, Н.А. Иммунный статус коренного и пришлого населения Ямало-Ненецкого автономного округа / Н.А. Пашина, Ю.В. Романова, Н.С. Половодова // Экология человека.- 2007.- № 8.- С.- 19-23.

69. Переведенцев, Ю.П. Эколого-климатическая характеристика г.Казани / Ю.П. Переведенцев, Э.П. Наумов, К.М. Шанталинский, Н.В. Исмагилов // Журнал экологии и промышленной безопасности.- 2010.- №2.- С.70-73.

70. Петров, С.А. Иммунные характеристики тундровых ненцев в зависимости от климатогеографических условий проживания / С.А. Петров, Н.Л. Мамаева // Вестник Тюменского государственного университета.- 2014.- № 6.- С. 187-193.

71. Петров, Р.В. Клиническая иммунология и аллергология / Р.В. Петров. — М.: Медицина, 1999. Т. 2.- 526 с.

72. Петров, Р.В. Принципы исследований иммунной системы / Р.В. Петров, А.Н. Чередеев, Т.В. Ковальчук // Сов. медицина.- 1995.- № 3.- С. 66-70.

73. Пол, У. Иммунология: В 3-х т. Т. 3. Пер. с англ ./Под ред. У. Пола.— И53 М.: Мир, 1987—1989.—360 с.

74. Половодова, Н.С. Иммунофизиологические особенности здоровья детей на Крайнем Севере : диссертация. кандидата биологических наук.- Надым, 2006.- 122 с.

75. Половодова, Н.С. Особенности иммунного статуса у подростков Ямальского региона с различной направленностью вегетативного тонуса / Н.С. Половодова, Т.В. Мальцева // Вестник ВолгГМУ.- 2009.- № 2(30).- С.39-42.
76. Природные ресурсы и окружающая среда России (Аналитический доклад) / Думнов А.Д., Рыбальский Н.Г., Самотесов Е.Д., Максимов Ю.И. и др. Под ред. Б.А. Яцкевича, В.А. Пака, Н.Г. Рыбальского. – М.: НИА Природа, РЭФИА, 2001.- 572 с.
77. Природные ресурсы Российской Федерации: Аналитический обзор / Под ред. В.П. Орлова, Н.Г. Рыбальского. – М.: НИА-Природа, 1999. – 318 с.
78. Ройт, А. Основы иммунологии.- М.: Мир, 1991.- 328 с.
79. Сепиашвили, Р.И. Основы физиологии иммунной системы / Р.И. Сепиашвили.- М.: Медицина-Здоровье, 2003.- 240 с.
80. Сергеева, Е.В. Состояние иммунитета у лиц, родившихся и проживающих на Севере / Е.В. Сергеева, Л.В. Сенькова // Экология человека. - 2010.- N 10.- С. 47-52.
81. Сергеева, Е.В. Состояние местного иммунитета у лиц пожилого возраста, проживающих на Севере Европейской территории России / Е.В. Сергеева, А.И. Леванюк, В.А. Штаборов, О.С. Морозова // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. - Самара, 2009. - Т. 11 (27), № 1 (5). - С. 1031-1033.
82. Сергеева, Т.Б. Физиологическая значимость содержания цитотоксических лимфоцитов (CD8+, CD16+) в периферической крови у человека на севере: автореф. дис. канд. биол. наук.- Архангельск, 2015. 18 с.
83. Сидоров, П.И. Экология человека на Европейском Севере России / П.И. Сидоров, А.Б. Гудков // Экология человека.- Архангельск, 2004.- №6.- С 15-21.
84. Сорокина, Е.П. Изменение лабораторных показателей иммунобиологической реактивности в процессе адаптации у населения крайнего северо-востока России : автореф. дис. канд. биол. наук.- М., 2005. - 25 с.
85. Стенина, А.С. Хохлова Л.Г. Экологические последствия влияния нефтеразведки на водные экосистемы тундры / А.С. Стенина, Л.Г. Хохлова // Антропогенное воздействие на природу Севера и его экологические

последствия: Тез. докл. Всерос. совещ. и выездной науч. сес. (Апатиты, 22-25 июня 1998 г.). - Апатиты, 1998. - С. 35-36.

86. Тотолян, А.А. Клетки иммунной системы / А.А. Тотолян, И.С. Фрейдлии.- СПб.: Наука, 2000.- 231 с.

87. Трансформация природных комплексов при недропользовании в условиях Якутии.- Новосибирск: Наука, 2015.- 248 с.

88. Тулякова, О.В. Влияние условий Севера на заболеваемость детей и молодежи / О.В. Тулякова // Окружающая среда и здоровье населения : сб. тр. II Всерос. науч.-практ. дистанц. Интернет-конф., посвящ. 75-летию КГМУ. -Курск , 2010. - С. 1-5.

89. Федеральные округа России. Региональная экономика / коллектив авторов ; под ред. В.Г. Глушковой и Ю.А. Симагина. — 3-еизд., перераб. и доп. — М. : КНОРУС, 2013.- 360 с.

90. Федоров, А.И. Иммунологическая реактивность трудоспособного населения в природно-климатических условиях Якутии : автореф. дис. . канд. биол. Наук.- Архангельск, 2010.- 18 с.

91. Федоров, Л.А. Пестициды – токсический удар по биосфере и человечеству / Л.А. Федоров, А.В. Яблоков. – М.: Наука, 1999.- 462 с.

92. Фрейдлин, И.С. Иммунная система и ее дефекты: Руководство для врачей. СПб.: НТТФ "Полисан", 1998.- 111 с.

93. Фрейдлин, И.С. Иммунные комплексы и цитокины / И.С. Фрейдлин, С.А. Кузнецова // Мед. иммунология. 1999. - № 1-2.- С. 27-37.

94. Хаитов, Р.М. Физиология иммунной системы / Р.М. Хаитов.- М., 2001.- 223 с.

95. Хаитов, Р.М. Вторичные иммунодефициты: клиника, диагностика, лечение / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология.- 1999. -№ 1.- С. 14-17.

96. Хаснулин, В.И. Здоровье человека и космогеофизические факторы Севера // Экология человека. - 2013.- № 12.- С.3-13.

97. Цинкернагель, Р. Основы иммунологии. – М.: Мир, 2008.- 136 с.

98. Цыган, В.Н. Роль апоптоза в регуляции иммунного ответа // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.- 2004.- Том 3. №2. С. 62-77.

99. Чащин, В.П. Характеристика основных факторов риска нарушений здоровья населения, проживающего на территориях активного природопользования в Арктике / В.П. Чащин, А.Б. Гудков, О.Н. Попова, И.О. Одланд, А.А. Ковшов // Экология человека.- 2014.- № 1.- С. 3–12.

100. Рощевский, М.П. Человек на Севере: демография, здоровье, экология / М. П. Рощевский и др.. Сыктывкар, 2006. - 96 с.

101. Черешнев, В.А. Физиология иммунной системы и экология / В.А.Черешнев, Н.Н. Кеворков, Б.А. Бахметьев и др. // Иммунология.- 2001.- №3.- С. 12-16.214

102. Черешнев, В.А. Иммунофизиология / В.А. Черешнев, Б.Г. Юшков, В.Г. Климин, Е.В. Лебедева.- Екатеринбург: УрО РАН, 2002.- 260 с.

103. Черкасов, А.И. Зарубежный опыт исследования и освоения Севера / Серия «География зарубежных стран», т.11. - М.: ВИНИТИ, 1985. -156 с.

104. Шашкова, Е.Ю. Характеристика иммунологической реактивности старшекурсников государственного технического университета города Архангельска / Е.Ю. Шашкова, М.С. Айвазова, М.В. Меньшикова и др. // Вестник Поморского университета, Архангельск, 2009. - №2.- с.39-43.

105. Швырев, А.А. Анатомия и физиология человека с основами общей патологии. Изд. 5.,стереотип. - М.: Феникс, 2012. - 411 с.

106. Щёголева, Л.С. Результаты исследования иммунного статуса у человека в условиях Севера / Л.С. Щёголева, Л.К. Добродеева // Иммунология.- 2003.- № 3.- С. 177–180.

107. Щеголева, Л.С. Иммунный гомеостаз у кочующего и оседлого населения Европейского Севера России / Л.С.Щеголева, Т.Б.Сергеева, Е.Ю.Шашкова, О.Е. Филиппова.- Федер. гос. бюджет. учреждение науки Ин-т физиологии природ. адаптаций Урал. отд-ния Рос. акад. наук. – Архангельск, 2016. – 102 с.

108. Щеголева, Л.С. Резервные возможности иммунного гомеостаза у человека на Севере: автореф. дис... д-ра биол. наук. -Архангельск, 2005. 27 с.

109. Щеголева, Л.С. Формирование иммунологической недостаточности человека на Севере: автореф. дис. . канд. биол. наук -Архангельск, 1996. 14 с.

110. Щёголева, Л.С. Активность иммуно-компетентных клеток у взрослых северян оседлого и кочевого образа жизни / Л.С. Щёголева, М.В. Некрасова, Т.Б. Сергеева, О.Е. Филиппова, А.Ю. Рыбкина, Е.Ю. Шашкова, А.А. Бичкаев // Исследование и освоение углеводородных ресурсов прибрежных регионов : материалы Междунар. рос.-норвеж. науч. конф. - Архангельск, 2013. - С. 129 -133.

111. Щёголева, Л.С. Физиологическая роль клеточно- опосредованной цитотоксичности в реакциях иммунитета у лиц в экстремальных климатоэкологических условиях / Л.С. Щёголева, М.В. Некрасова, Т.Б. Сергеева, О.Е. Филиппова, Е.Ю. Шашкова // медико-биологические науки. – 2013. - № 4.- С. 89-95.

112. Щёголева, О.Е. Состояние иммунного гомеостаза у молодых лиц с манифестными формами экологически зависимых иммунодефицитов на Европейском Севере / О.Е. Щёголева, М.В. Меньшикова, М.С. Айвазова, Е.Ю. Шашкова, Т.Б. Михайлова // Экология человека. - 2010. - N 5. - С. 35-41.

113. Щеголева, Л.С. Резервные возможности иммунного гомеостаза у человека на Севере.- Екатеринбург: УрОРАН, 2007.- 207 с.

114. Щеголева, Л.С. Иммунные реакции у взрослых-северян в условиях стандартной антигенной нагрузки // Экология человека.- 2010.- № 5.- С. 11-16.

115. Щеголева, Л.С. Соотношение иммунно-гормональных реакций у лиц разных профессий в приполярном регионе / Л.С. Щеголева, М.В. Меньшикова, Е.Ю. Шашкова // Экология человека.- 2009.- № 7.- С. 7-10.

116. Юрковский, А.В. Роль территориальной организации публичной власти в функционировании политических систем стран Северо-Восточного Азиатского Региона /А.В. Юрковский // Пробелы в российском законодательстве. Юридический журнал.-2008. - № 1. - С. 60 - 64.

117. Ярилин, А.А. Клеточные факторы регуляции иммуногенеза.- Новосибирск: Наука.- 1985.- 119 с.

118. Ярилин, А.А. Молекулярные основы межклеточной кооперации при иммунном ответе // Современные проблемы аллергологии, клин,

иммунологии и иммунофармакологии: Материалы 2-го Конгресса РААКИ.- М., 1998.- С. 59-80.

119. Abbas A.K. and Lichtman A.H. Basic immunology: Functions and disorders of the immune system 2nd ed ., Saunders, Philadelphia, 2004.- 322 p.

120. Barbara J.B. A beginner’s guide to blood cells 2nd ed. Wiley-Blackwell, 2004.- 132 p.

121. Beale I.L. The Effects of Electromagnetic Fields on Mental and Physical Health // Journal of Child and Family Studies.- 1997.- Volume 6.- Issue 3.- P. 273 – 288.

122. Boyman O. and Sprent J. The role of interleukin-2 during homeostasis and activation of the immune system // Nature Reviews Immunology.- 2012.- N 12(3).- P. 180–190.

123. Bradley D.J., Tak W.M. and Mary E.S. Primer to the Immune Response. 2nd ed. Academic Cell, 2014.- 702 p.

124. Burns L.J., Caligiuri M.A., Kenneth K., Levi M.M., Prchal J.T., Press O.W. Williams Hematology. 9th ed. New York: MacGraw-Hill, 2015.- 2528 p.

125. Chashchin V. Work in the cold: A review of Russian experience in the North. In: Баренц – Newsletter on Occupational Health and Safety.- 1998.- Vol. 1.- N. 3.- P. 80 – 82.

126. Dimitrova S., Stoilova I. Human physiological reaction to geomagnetic disturbances of solar origin. ESA SP-506. 2002.- vol. 1.- P. 129-132.

127. Donaldson SG, Van Oostdam J, Tikhonov C, Feeley M, Armstrong B, Ayotte 1', Boucher 0, Bow-ers W. Chan L, Dallaire F. Dallaire R. Dewailly E. Edwards J. Egeland GM, Fontaine J. Furgal C, Leech T, Loring E, Muckle G, Nancarrow T, Pereg D, Plusquellec P, Potyrala M, Receveur 0, Shearer RG. Environmental contaminants and human health in the Canadian Arctic // Sci Total Environ.- 2010.- Vol. 408(22).- P. 5165-5234.

128. Dong B., Somani A.K., Love P.E., Zheng X., Chen X. and Zhang J. CD5-mediated inhibition of TCR signaling proceeds normally in the absence of SHP-1 // Int J Mol Med.- Jul 2016.- Vol 38(1).- P 45–56.

129. Elahi S. New insight into an old concept: role of immature erythroid cells in immune pathogenesis of neonatal infection // Front Immunol.- Aug 2014.- Vol. 5.- article 376.- 7 p.

130. Grebenyuk G.N. and Kuznetsova V.P. Modern problems of science and education. – 2012. – № 11 (part 5) – P. 1063-1077.

131. Kawamura M., Wheeler C.J., Notkins A.L. and Bich-Thuy L.T. Modulation of the Expression of CD5 Antigen on the Surface of Human Peripheral B Lymphocytes // Cellular Immunology.- November 1994.- Vol. 159.- Issue 1.- P. 61–76.

132. LaVoy E.C.P., McFarlin B.K. & Simpson R.J. Immune Responses to Exercising in a Cold Environment. Wilderness & Environmental Medicine.- 2011.- Volume 22.- Issue 4.- P. 343–351.

133. Makinen, T.M., Juvonen, R., Jokelainen, J., Harju, T.H., Peitso, A., Bloigu, A., Silvennoinen-Kassinen, S., Leinonen, M. & Hassi, J. Cold temperature and low humidity are associated with increased occurrence of respiratory tract infections. Respiratory medicine.- 2009.- N 103.- P. 456-462.

134. Muir D. C.G., Shearer R. G., Oostdam V., Donaldson S. G. and Frugal C. Contaminants in Canadian arctic biota and implications for human health: conclusions and knowledge gaps. Science of the Total Environment.- 2005.- Vol. 351-352.- P. 539-546.

135. Odland J. O., Nieboer E. Human biomonitoring in the Arctic. Special challenges in a sparsely populated area // International Journal of Hygiene and Environmental Health.- 2012.- Vol. 215.- P. 159–167.

136. Papoff G., Cascino L., Eramo A. An N-terminal domain shared by Fas/Apo-1 (CD95) soluble variants prevents cell death in vitro // J Immunol.- 1995. Vol. 156.- P. 4622-4630.

137. Raman C. CD5, an important regulator of lymphocyte selection and immune tolerance // Immunol Res.- August 2002.- Vol. 26.- Issue 1.- P. 255–263

138. Shea M. A., Smart D. F. Preliminary study of cosmic rays, geomagnetic field changes and possible climate changes // Adv. Space Res.- 2004.- vol. 34.- P. 420-425.

139. Smith H. S., Bjerregaard P., Hing Man Chan, Corriveau A., Ebbesson SOE, Etzel R. A., Fabsitz R. R., Hakonarson H., Hild C., Nobmann E. D., Reading J., Tereshchenko L., T. Kue Young, Howard B. V. Research with Arctic people: unique research opportunities in heart, lung, blood and sleep disorders // Int J Circumpolar Health.- 2006.- Vol. 65 (1).- P. 79−90.

140. Snow E.C. Handbook of B and T Lymphocytes. Academic Press, Inc., San Diego, 1994.- 505 p.

141. Tabbekh M., Mokrani-Hammani M.B., Bismuth G. and Mami-Chouaib F. T-cell modulatory properties of CD5 and its role in antitumor immune responses // Oncoimmunology. 2013 Jan 1; 2(1), e22841 (P. 1-7).

142. Tokarev S. A., Buganov A A. Evaluation and prognosis of non-infectious risk in children in dependence on age and period of living in the Far North // Alaska Med. 2007.- Vol. 49 (2).- P. 142−144.

143. Van de Velde H., von Hoegen L., Luo W., Parnes J.R and Thielemans K. The B-cell surface protein CD72/Lyb-2 is the ligand for CD5 // Nature.- 1991.- Vol. 351.- P. 662-665.

144. Young T. Kue, Makinen T. M. The Health of Arctic Populations: Does Cold Matter? // Am. J. Hum. Biol.- 2010.- Vol. 22.- P. 129–133.