

На правах рукописи

СЕРГЕЕВА Татьяна Борисовна

**ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ СОДЕРЖАНИЯ
ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ ЛИМФОЦИТОВ (CD8⁺, CD16⁺) В
ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ЧЕЛОВЕКА НА СЕВЕРЕ**

03.03.01 – физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата биологических наук

Архангельск – 2015

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт физиологии природных адаптаций Уральского отделения Российской академии наук

Научный руководитель: доктор биологических наук, профессор
Щёголева Любовь Станиславовна

Официальные оппоненты: **Беляев Николай Георгиевич**
доктор биологических наук, профессор, ФГАОУ
ВПО «Северо-Кавказский федеральный
университет», профессор кафедры анатомии и
физиологии

Пащенко Владимир Петрович
доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО
Северный государственный медицинский
университет, профессор кафедры нормальной
физиологии

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Институт физиологии Коми
научного центра Уральского отделения
Российской академии наук

Защита состоится «14» апреля 2015 года в 12 часов на заседании
диссертационного совета Д 212.008.04 на базе Северного (Арктического)
федерального университета имени М.В. Ломоносова» по адресу: 163045,
г. Архангельск, проезд Бадигина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГАОУ
ВПО «Северный (Арктический) федеральный университет имени
М.В. Ломоносова» и на сайте www.narfu.ru

Автореферат разослан «13» марта 2015 года

Ученый секретарь
Диссертационного совета

-гарцева Лариса Федоровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Иммунологическая реактивность северян характеризуется повышенным уровнем иммуносупрессии, что в свою очередь свидетельствует об активизации клеточных, а в конечном итоге и гуморальных механизмов иммунитета. В результате неэффективности супрессорного звена происходит появление и нарастание концентраций ЦИК, некоторых иммуноглобулинов и аутоантител (M.Barhum, 1993; C. Gardiner, 2008). В условиях выраженного иммунодефицита Т-клеток указанные процессы в полной мере реализуют воздействие на организм клеточно-опосредованной цитотоксичности (S.Farag, 2006). Однако, адекватное хелперно-супрессорное соотношение является не только диагностическим, прогностическим, но и физиологическим показателем, уравнивающим активизацию и подавление иммунных реакций организма человека (К.А. Лебедев, И.Д. Понякина, 1990). Нет сведений о возможной иммуностимулирующей роли клеточно-опосредованной цитотоксичности. В последнее время стали появляться единичные сведения о механизмах, через которые ЦТЛ (цитотоксические лимфоциты) способны стимулировать клеточный и гуморальный иммунные ответы, влиять на содержание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (M.Janas, 2005; P.Parham, 2004). Таким образом, физиологическая роль цитотоксических клеток, их влияние на развитие иммунного ответа до сих пор остаётся спорным, а единичные сведения немногочисленны и противоречивы (Г.Н. Дегтева, 2011; А.Е.Кондаков, 1986). В связи с этим, представляет интерес изучение физиологической роли клеточно-опосредованной цитотоксичности в реализации адаптивного иммунитета.

Климатические условия на Севере являются для человека дискомфортными, социальные условия жизни во многом уступают тем, которые имеют люди, проживая в центральных и южных регионах страны (А.А. Ефремов, 2003). Высокая фоновая активность со стороны ряда иммунологических параметров у человека на Севере приводит, с одной стороны, к торможению возрастного развития иммунной системы, с другой к сокращению резервных возможностей регуляции иммунного гомеостаза (Л.К. Добродеева, 1990; Л.С. Щёголева, 1996). Функциональная реактивность иммунной системы изменяется под влиянием различных факторов внешней среды, поэтому мониторинг иммунного статуса с течением времени остается актуальным. Определить физиологическую значимость клеточно-опосредованной цитотоксичности у человека в реакциях иммунного гомеостаза возможно не только при патологии и вакцинации (Р. Флетчер, 1998; Л.С. Щёголева, 2005), но и в период адаптации к меняющимся условиям внешней среды у лиц, проживающих в экстремальных климатоэкологических, особых бытовых условиях жизни в Приарктическом регионе. Однако, следует заметить, что на текущий период времени фактически отсутствуют данные, характеризующие состояние иммунного

статуса коренного (малочисленного) населения Крайнего Севера (Н.А. Пашина, 2009).

Все вышеизложенное определило актуальность проблемы: существует необходимость оценки физиологической роли цитотоксических клеток в механизме иммунного ответа у практически здоровых лиц, ведущих оседлый и кочевой образ жизни в условиях Европейского Севера России.

Цель и задачи исследования. Цель работы – Оценить содержание цитотоксических лимфоцитов в периферической крови и выявить физиологическую значимость клеточно-опосредованной цитотоксичности иммунной защиты у взрослых лиц на Севере Европейской территории РФ.

Задачи исследования:

1. Определить цитотоксическую активность ($CD8^+$, $CD16^+$) у обследуемых лиц на Севере Европейской территории РФ с учетом образа жизни (оседлый и кочевой).

2. Установить уровень содержания цитотоксических лимфоцитов у оседлых и кочевых лиц в зависимости от возраста.

3. Изучить содержание и частоту регистрации повышенных уровней $CD8^+$ и $CD16^+$ и их физиологическую значимость у оседлых и кочевых лиц Европейского Севера с учетом концентраций фенотипов лимфоцитов ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD5^+$, $CD10^+$, $CD25^+$, $CD71^+$, $CD95^+$, HLA-DR⁺, $CD20^+$).

Научная новизна исследования. Впервые получены данные о повышенном содержании цитотоксических лимфоцитов $CD8^+$ и $CD16^+$ у практически здоровых людей на Севере Европейской территории РФ, проживающих в районах Приполярья и Заполярья, связанные с возрастом и условиями жизни (кочевые и местные (оседлые) жители). Показано, что у молодых лиц до 40 лет, содержание цитотоксических лимфоцитов более велико, чем у старшей возрастной группы связано с процессами дифференцировки Т-клеток, лимфопролиферации и апоптоза. Установлено, что повышенное содержание клеток $CD8^+$ и $CD16^+$ участвует в поддержании иммунного гомеостаза, ассоциируется с дефицитом фагоцитарной активности зрелых функционально активных $CD3^+$ клеток, с повышенным уровнем лимфопролиферации $CD10^+$, апоптоза $CD95^+$ на фоне снижения активности процессов дифференцировки иммунокомпетентных клеток и повышения клеточно-опосредованной цитотоксичности. Получены новые сведения, что средние концентрации цитотоксических лимфоцитов $CD8^+$ и $CD16^+$ выше у лиц ведущих кочевой образ жизни.

Научно-практическая значимость исследования. Полученные данные о физиологической значимости содержания цитотоксических лимфоцитов ($CD8^+$, $CD16^+$) в периферической крови у человека на Севере дополняют современные представления о физиологических механизмах у лиц, проживающих на севере Европейской территории РФ, и способствуют развитию адаптационной физиологии, а также открывают новые перспективы в развитии фундаментальной физиологической науки. Результаты о повышенном содержании цитотоксических лимфоцитов ($CD8^+$,

CD16⁺) расширяют представления о функциональных и адаптационных особенностях организма человека. Материалы диссертации рекомендуются для использования в научно-экспериментальных исследованиях в области физиологии, иммунологии, в учебном процессе на кафедрах общей биологии, клинической иммунологии, нормальной и экологической физиологии высших учебных заведений.

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом НИР Института физиологии природных адаптаций Уральского отделения РАН по теме «Выявление иммунных, эндокринных и метаболических маркеров возрастных перестроек функций человека, разработка методов сохранения работоспособности и продления активного периода жизни» (№ государственной регистрации 0120.0.951605) при финансовой поддержке грантов: Гранта Министерства образования и науки Архангельской области «Молодые ученые Поморья 2013г» «Физиологические особенности иммунной регуляции у лиц приполярного региона - кочующих оленеводов Канинской тундры НАО» №08-2013-03а; УрО РАН №12-4-5-025-АРКТИКА; РАН №12-У-4-1021 (Иммунно-эндокринное обеспечение гомеостаза холестерина и жирового обмена у аборигенного и постоянного населения Европ Севера на современном этапе).

Положения, выносимые на защиту.

1. У обследуемых лиц, проживающих на Севере Европейской территории РФ, регистрируется повышенное содержание цитотоксических лимфоцитов, связанное с образом жизни и возрастом.

2. Установлено снижение концентраций лимфоцитов CD8⁺ и CD16⁺ в периферической крови у лиц старшей возрастной группы (41-60 лет), проживающих на Севере Европейской территории РФ.

3. Повышенное содержание клеток CD8⁺ и CD16⁺ у обследуемых лиц взаимосвязано с дефицитом фагоцитарной активности, зрелых функционально активных CD3⁺ клеток, с повышенным уровнем лимфопролиферации CD10⁺, апоптоза CD95⁺.

Апробация работы. Материалы и основные положения работы доложены и обсуждены на заседаниях Ученого Совета Института физиологии природных адаптаций УрО РАН (Архангельск, 2010-2014); Всероссийской молодежной научно-практической конференции «Адаптация человека на Севере: медико-биологические аспекты» (Архангельск, 2012); Международной российско-норвежской научной конференции «Исследование и освоение углеводородных ресурсов прибрежных регионов» (Архангельск, 2013); Объединенном иммунологическом форуме – 2013 (Нижний Новгород, 2013); Международной конференции «Резервные возможности адаптации и компенсаторные реакции у людей, работающих в условиях Арктики» (Архангельск, 2014); IX Всероссийской конференции с международным участием «Иммунологические чтения в г. Челябинске» (Челябинск, 2014); Всероссийской конференции с международным участием «Состояние арктических морей и территорий в условиях изменения климата»

(Архангельск, 2014); Архангельском отделении физиологического общества имени И.П. Павлова (Архангельск, 2012,2014).

По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 3 в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 149 страницах и состоит из введения, трех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований), заключения, выводов. Работа иллюстрирована 16 таблицами и 16 рисунками. Список использованной литературы включает 232 публикации, из них 159 отечественных и 73 иностранных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использованы материалы иммунологического обследования, проведенного на базе лаборатории физиологии иммунокомпетентных клеток Института физиологии природных адаптаций Уральского отделения РАН (ИФПА УрО РАН) г. Архангельска по результатам экспедиций в п. Несь НАО (2009 и 2011 гг.) и п. Пинега Архангельской области (2010 и 2011 гг.)

Проанализированы результаты обследования 180 человек: 78 человек в возрасте от 19 до 40 лет и 102 человека в возрасте 41-60 лет. Из них: 108 человек жители Приполярья (п. Пинега) - 24 человека, ведущих кочевой образ жизни (оленоводы, чумработницы), 84 человека местные (оседлые) жители; 72 человека жители Заполярья (п. Несь) - 30 человек, ведущих кочевой образ жизни (оленоводы, чумработницы), 42 человека местные (оседлые) жители. Обследуемые лица являлись практически здоровыми добровольцами, у которых на момент взятия крови не было острых заболеваний.

Комплекс иммунологического обследования людей включал изучение гемограммы, фагоцитарной активности 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 лимфопрлиферацию), CD16⁺ (естественные киллеры), CD25⁺ (Т-лимфоциты с рецепторами к интерлейкину-2), CD71⁺ (клетки с рецепторами к трансферрину), CD95⁺ (клетки с рецепторами к апоптозу), HLA-DR⁺ (активированные Т-, В- клетки с рецептором к главному комплексу гистосовместимости класса II), CD20⁺ (зрелые формы В-лимфоцитов).

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°C. 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-DR⁺, CD20⁺) определяли методом непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием моноклональных антител («МедБиоСпектр», «Сорбент», 2009-20012, г. Москва) на препаратах лимфоцитов типа «высушенная капля».

Проверку нормальности распределения количественных показателей осуществляли при помощи критерия Шапиро - Уилка. Для оценки полученных данных манипулировали методами описательной статистики с определением средней арифметической величины (M), величины средней ошибки (m), минимальных и максимальных значений, а также стандартного отклонения. Уровень дисбалансов иммунологических показателей рассчитывался по данным частоты регистрации повышенных и пониженных их концентраций относительно нормативных пределов физиологических колебаний. Статистическую значимость различий между выборками выявляли при помощи t критерия Стьюдента и с использованием непараметрических методов – Крускала - Уоллиса и Манна-Уитни; различия сравниваемых показателей принимались достоверными при уровне значимости $p < 0,05-0,001$. Корреляционный анализ проводился с определением коэффициентов линейной корреляции Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Неблагоприятные и жесткие условия внешней среды Европейского Севера оказывают влияние на состояние здоровья и процессы адаптации человека (А.Б. Гудков, 2013). Установлено, что на Севере выше супрессорная и киллерная активность иммунокомпетентных клеток, чаще встречается дефицит IgA (40%), дефицит фагоцитарной защиты (60%), высокие уровни лимфопролиферации (70%) (Л.К. Добродеева, О.Е. Филиппова, 2014).

Уровень клеточно-опосредованной цитотоксичности и ее физиологическую значимость в реакциях иммунного гомеостаза на Севере Европейской территории России может быть выявлен не только при патологии (Л.К. Добродеева, О.А. Миролубова, 2002; Л.К. Добродеева, 2014), вакцинации (Л.С. Щёголева, 2007), но и в период адаптации к меняющимся условиям окружающей среды, под воздействием факторов и средств (Н.А. Агаджанян, 2008), влияющих на тот или иной механизм иммунной регуляции (Е.В. Петренко, 2003).

Представляло интерес изучить концентрации CD8⁺ и CD16⁺ в зависимости от других фенотипов лимфоцитов и фагоцитарной активности у

лиц, проживающих на Севере Европейской территории РФ в зависимости от образа жизни и возраста.

Снижение % активных фагоцитов зафиксировано практически у трети местных (оседлых) жителей Приполярья (27,68%), у женщин и мужчин соответственно, 24,59 и 30,77%, $p < 0,001$; у оленеводов снижение % активных фагоцитов зафиксировано практически у половины обследуемых людей (45,84%), у женщин - 41,67 и у мужчин - 50,00%, $p < 0,001$.

У местных (оседлых) жителей Заполярного района в 40,91% случаев отмечено снижение активных фагоцитов, особенно у женщин: установлено, что процент активных фагоцитов у оленеводов Заполярья составляет $50,38 \pm 2,21\%$ (у чумработниц – $55,00 \pm 2,34\%$, у оленеводов – $45,75 \pm 2,07\%$), $p < 0,001$. Среднее содержание $CD20^+$ у местных (оседлых) жителей $0,54 \pm 0,06 \cdot 10^9$ кл/л. Так в наших исследованиях активированное состояние гуморального звена иммунитета с высокими средними значениями клеток с рецепторами к $CD20^+$ отмечалось у 53,41% оседлых жителей, у женщин достоверно выше (60,66%; $p < 0,001$), чем у мужчин (46,15%; $p < 0,001$).

У оленеводов Приполярья средний уровень $CD20^+$ - $0,60 \pm 0,10 \cdot 10^9$ кл/л (соответственно $0,69 \pm 0,11$ и $0,52 \pm 0,09 \cdot 10^9$ кл/л; $p < 0,001$). Высокие средние значения отмечались у 70,00% оленеводов, у женщин - чумработниц достоверно чаще (90,00%; $p < 0,05$), чем у мужчин - оленеводов (50,00%; $p < 0,05$).

Содержание $CD20^+$ у местных (оседлых) жителей Заполярья в среднем $0,50 \pm 0,05 \cdot 10^9$ кл/л ($0,42 \pm 0,04$ и $0,57 \pm 0,05 \cdot 10^9$ кл/л; $p < 0,001$). Повышенные значения встречались у 78,18% , у мужчин достоверно чаще, чем у женщин (соответственно, 70,00% и 86,36%; $p < 0,001$).

У оленеводов Заполярья содержание лимфоцитов $CD20^+$ в среднем - $0,47 \pm 0,06 \cdot 10^9$ кл/л, что выше общеизвестных физиологических норм, особенно у женщин: $0,64 \pm 0,07 \cdot 10^9$ кл/л, $0,30 \pm 0,04 \cdot 10^9$ кл/л, $p < 0,01$. Повышенные значения встречались в среднем у 53,34% оленеводов, причем у женщин в 4 раза чаще (соответственно, 86,67% и 20,00%; $p < 0,001$). Пониженные значения данного параметра встречались в 26,67% случаев и только у мужчин.

У 46,03% местных (оседлых) жителей выявлены концентрации лимфоидных клеток с рецептором к трансферину ($CD71^+$) ближе к нижней границе нормы без существенной разницы по полу, и только в 9,87% случаев зафиксированы повышенные значения данного показателя. Аналогично у оленеводов Приполярья, в 50,00% случаев выявлены концентрации лимфоидных клеток с рецептором к трансферину ближе к нижней границе нормы. Высокие концентрации ($CD71^+$) в среднем наблюдаются в 8,33% случаев, причем, только у женщин.

У местных (оседлых) жителей Заполярья уровень содержания $CD71^+$ в среднем - $0,48 \pm 0,05 \cdot 10^9$ кл/л ($0,41 \pm 0,04$ и $0,55 \pm 0,05 \cdot 10^9$ кл/л, соответственно). Высокие уровни наблюдаются в 9,10% случаев,

исключительно у мужчин. Пониженные концентрации указанного параметра встречаются у 57,73% обследованных, причем у женщин почти в 2 раза чаще, чем у мужчин (соответственно, 70,00 и 45,45%; $p < 0,001$).

У кочующих оленеводов средний уровень клеток $CD71^+$ составил $0,47 \pm 0,07 \cdot 10^9$ кл/л, у женщин достоверно выше, чем у мужчин (соответственно, $0,65 \pm 0,09$ и $0,28 \pm 0,04 \cdot 10^9$ кл/л; $p < 0,05$). Среди обследуемых выявляются аномально высокие концентрации $CD71^+$ в среднем 6,67% случаев, причем все у женщин. Пониженные концентрации зафиксированы у 60% местных жителей Заполярья, причем у женщин в 3,5 раза реже (соответственно, 26,67 и 93,33%; $p < 0,01$).

Средние данные показателей процессов дифференцировки и лимфопротиферации у местных (оседлых) жителей Приполярья превышают таковые у местных (оседлых) жителей Заполярья. Содержание лимфоцитов с рецепторами к $CD3^+$ составляет в среднем $0,58 \pm 0,05 \cdot 10^9$ кл/л (соответственно $0,54 \pm 0,03$ и $0,62 \pm 0,07 \cdot 10^9$ кл/л). Среднее содержание всех Т-клеток ($CD5^+$) - $0,62 \pm 0,06 \cdot 10^9$ кл/л (соответственно, $0,58 \pm 0,04$ и $0,65 \pm 0,07 \cdot 10^9$ кл/л). У женщин концентрации всех Т-клеток ($CD5^+$) и зрелых функционально активных ($CD3^+$) существенно ниже, чем у мужчин ($p < 0,05-0,01$). Среднее содержание клеток с рецепторами к $CD5^+$ больше, чем содержание $CD3^+$ ($p < 0,05-0,01$). Учитывая соотношения концентраций указанных клеток у обследуемых лиц, следует признать, что резкое снижение уровня всех Т-лимфоцитов у 95,66% всех обследуемых, в том числе 100,0% женщин происходит за счет дефицита зрелых форм $CD3^+$ ($r=0,85$; $p < 0,01$). Интересно отметить, что у 2% обследуемых лиц (исключительно у женщин) зафиксированы повышенные концентрации зрелых функционально активных лимфоцитов $CD3^+$ (1,64%; $p < 0,001$). В то же время дефицит вышеуказанного параметра в среднем составляет 78,31% случаев обследуемых лиц. Следует отметить, что у женщин дефицит указанного параметра встречался значительно чаще (соответственно 95,08 и 61,54%; $p < 0,001$). У 92-100 % местных (оседлых) жителей Приполярного района выявлен значительный дефицит содержания всех Т-клеток $CD5^+$. В наших исследованиях у 33,70% лиц отмечены повышенные концентрации клеток $CD10^+$ без существенной разницы по полу (соответственно 32,79 и 34,61%).

У оленеводов Приполярного района не смотря на выраженный дефицит зрелых Т-клеток ($CD3^+$), всех Т-клеток ($CD5^+$), у женщин концентрации указанных параметров значительно превышают таковые у мужчин. Средний уровень содержания $CD10^+$ в среднем составил - $0,58 \pm 0,10 \cdot 10^9$ кл/л. В наших исследованиях у 33,33% лиц отмечены повышенные концентрации клеток $CD10^+$, отражающих уровни лимфопротиферации (соответственно 33,33 и 33,33%).

У местных (оседлых) жителей Заполярья среднее содержание Т-клеток $CD3^+$ значительно ниже общепринятой физиологической нормы и составляет в среднем $0,42 \pm 0,05 \cdot 10^9$ кл/л, независимо от пола. Анализ состояния клеточного звена иммунитета в данной группе обследуемых лиц

показал, что количество лимфоцитов с рецепторами $CD5^+$ составляет $0,42 \pm 0,05 \cdot 10^9$ кл/л. Анализируя средний уровень содержания клеток носителей $CD10^+$ выявили, что среднее содержание клеток $CD10^+$ находится ближе к верхней границе общепринятых физиологических норм $0,41 \pm 0,06 \cdot 10^9$ кл/л (соответственно $0,41 \pm 0,07$ и $0,40 \pm 0,04 \cdot 10^9$ кл/л). Более высокий, чем в среднем, уровень содержания лимфоцитов $CD10^+$ характеризует значительную лимфопрлиферацию у местных (оседлых) жителей. Указанное явление широко распространено (в среднем 15,10%, в том числе 21,05% у женщин и 9,10% у мужчин).

Так, у оленеводов Заполярья зрелые Т-лимфоциты ($CD3^+$) составляют в среднем $0,50 \pm 0,09 \cdot 10^9$ кл/л, при этом количество клеток $CD5^+$ и $CD3^+$ у женщин достоверно больше, чем у мужчин ($p < 0,01$). Среднее содержание зрелых Т-лимфоцитов несколько выше, чем содержание $CD5^+$. Содержание лимфоцитов с рецепторами $CD10^+$ в среднем составило $0,42 \pm 0,07 \cdot 10^9$ кл/л, при этом для малодифференцированных клеток повышенное содержание зафиксировано у женщин $0,56 \pm 0,08 \cdot 10^9$ кл/л, что косвенно отражает высокую лимфопрлиферативную активность, при этом у мужчин содержание указанного параметра фиксировалось на нижней границе нормы $0,28 \pm 0,06 \cdot 10^9$ кл/л, $p < 0,05$. Процессы значительной лимфопрлиферации установлены в среднем у 17,62% обследуемых оленеводов, при этом у женщин указанные процессы встречаются в 4 раза чаще (28,57%) по сравнению с мужчинами (6,67%), $p < 0,001$.

Установлено, что среднее содержание цитотоксических клеток, а также хелперов-индукторов крайне велико у всех групп обследуемых лиц.

У местных (оседлых) жителей Приполярья уровень содержания Т-лимфоцитов хелперов/индукторов $CD4^+$ находится в пределах общепринятых физиологических норм, причем у женщин достоверно ниже, чем у мужчин ($0,49 \pm 0,03$ и $0,71 \pm 0,09 \cdot 10^9$ кл/л соответственно, $p < 0,01$). Дефицит $CD4^+$ встречался в 2,5 раза чаще (35,06%), чем его повышенные концентрации (14,54%), особенно у женщин (39,34 и 9,84 % $p < 0,01$).

Среднее содержание $CD8^+$ в 1,5 раза превышает установленные физиологические колебания у 61,92% обследуемых лиц. Средний уровень хелперно/супрессорного коэффициента $CD4^+/CD8^+$ равен $1,02 \pm 0,07$ без существенной разницы по полу. Высокие уровни цитотоксических лимфоцитов $CD8^+$ в среднем встречались у 61,92% обследуемых лиц, при этом у 62,30% женщин и 61,54% мужчин данный показатель составил $0,59 \pm 0,07 \cdot 10^9$ кл/л. Недостаточность в содержании клеток с рецепторами к $CD8^+$ выявлена у 8,20 % женщин и только в 3,85% случаев у мужчин. Крайне настораживает тот факт, что у более половины обследуемых выявлены аномально низкие значения хелперно-супрессорного коэффициента ($CD4/CD8$) в первую очередь за счет повышенных концентраций лимфоидных клеток $CD8^+$. Уровень содержания Т-клеток естественных киллеров $CD16^+$ у обследуемой группы в среднем составляет $0,59 \pm 0,07 \cdot 10^9$ кл/л ($0,56 \pm 0,04$ и $0,62 \pm 0,10 \cdot 10^9$ кл/л соответственно). Уровни

содержания естественных киллеров CD16⁺ в 47,10% случаев зафиксированы ближе к верхней границе нормы, особенно у женщин (соответственно 55,74 и 38,46%).

Важно отметить, что у кочующих оленеводов Приполярья ни у женщин, ни у мужчин, ни разу не был зафиксирован дефицит хелперов/индукторов. Значение хелперно/супрессорного коэффициента выявлено в 2 раза ниже общепринятых физиологических норм и в среднем составило 0,9 за счет повышенных концентраций клеток с рецепторами к CD8⁺. Уровень содержания Т-супрессоров CD8⁺ у лиц ведущих кочевой образ жизни в 1,5 раза превышает верхнюю границу общепринятых физиологических норм: $0,60 \pm 0,10 \cdot 10^9$ кл/л. Уровень содержания естественных киллеров CD16⁺ в среднем составляет $0,53 \pm 0,07 \cdot 10^9$ кл/л ($0,55 \pm 0,06$ и $0,51 \pm 0,08 \cdot 10^9$ кл/л соответственно). Дефицит CD4⁺ встречался в 2,5 раза чаще (41,67%), чем его повышенные концентрации (16,67%), особенно у мужчин (33,33 и 50,00 % $p < 0,001$). Высокие уровни цитотоксических лимфоцитов CD8⁺ в среднем встречались у 62,50% обследуемых лиц, при этом у 66,67% женщин и 58,33% мужчин данный показатель составил $0,60 \pm 0,10 \cdot 10^9$ кл/л. Недостаточность в содержании клеток с рецепторами к CD8⁺ выявлена у 8,33 % мужчин, а у женщин дефицит клеток с рецепторами к CD8⁺ выявлен не был. Уровни содержания естественных киллеров CD16⁺ в 45,84% случаев зафиксированы ближе к верхней границы нормы, особенно у женщин (соответственно 50,00 и 41,67%).

У местных (оседлых) жителей Заполярья среднее содержание CD4⁺ $0,48 \pm 0,05 \cdot 10^9$ кл/л (соответственно $0,40 \pm 0,04$ и $0,55 \pm 0,06 \cdot 10^9$ кл/л), причем у мужчин достоверно выше ($p < 0,001$). Средний уровень CD8⁺ $0,41 \pm 0,05 \cdot 10^9$ кл/л. Уровень содержания CD16⁺ в среднем - $0,48 \pm 0,05 \cdot 10^9$ кл/л ($0,44 \pm 0,04$ и $0,52 \pm 0,05 \cdot 10^9$ кл/л соответственно) (Рис. 1.) Высокие уровни цитотоксических лимфоцитов CD8⁺ в среднем встречались у 45,34% обследуемых, при этом у 31,58% женщин и 59,10% мужчин данный показатель составил $0,41 \pm 0,05 \cdot 10^9$ кл/л. Наши исследования показали, что у местных (оседлых) жителей Заполярья содержание клеток CD16⁺ крайне велико у 40,00% обследуемых при этом у мужчин в 2 раза чаще, чем у женщин (30,00 и 50,00%, соответственно).

В наших исследованиях у кочевых оленеводов Заполярья анализ уровня концентраций хелперов/индукторов (CD4⁺) показал, что данный показатель находится в пределах физиологической нормы ($0,49 \pm 0,09 \cdot 10^9$ кл/л), с достоверной разницей у женщин $0,64 \pm 0,12 \cdot 10^9$ кл/л и у мужчин $0,34 \pm 0,05 \cdot 10^9$ кл/л ($p < 0,01$).

Уровень Т-клеток естественных киллеров CD16⁺ в среднем равен $0,48 \pm 0,06 \cdot 10^9$ кл/л, с достоверной разницей у женщин и мужчин (соответственно $0,64 \pm 0,08$ и $0,32 \pm 0,04 \cdot 10^9$ кл/л, $p < 0,01$). У людей, ведущих кочевой образ жизни содержание клеток CD16⁺ крайне велико у 36,67% обследуемых при этом у женщин в 10 раз чаще, чем у мужчин (66,67 и 6,67%, соответственно), $p < 0,01$.

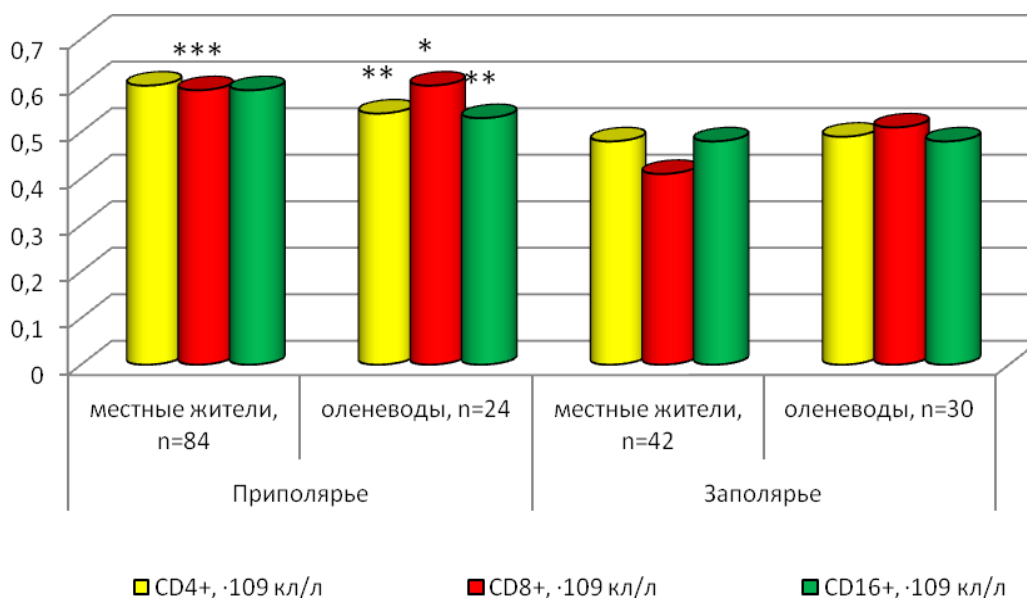


Рис. 1. Средние данные цитотоксических клеток у местных жителей и оленеводов Приполярья и Заполярья

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ при сравнении местных жителей и оленеводов Приполярья с местными жителями и оленеводами Заполярья

Сравнительный анализ полученных результатов относительно пониженного содержания цитотоксических клеток у обследуемых лиц свидетельствует о том, что указанная недостаточность была выявлена от 8 до 40% у кочующих оленеводов особенно в Заполярье ($CD8^+$, $CD16^+$) и от 6 до 10% у местных (оседлых) жителей, независимо от района проживания.

Рассматривая выявленные закономерности иммунных дисбалансов следует отметить, что среди обследуемых лиц, проживающих в районах Крайнего Севера значителен уровень напряжения клеточного звена иммунитета, связанный не только с дефицитом (например, $CD3^+$, $CD5^+$), но и с повышенным и в отдельных случаях крайне высоким содержанием отдельных показателей (например, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD25^+$, $CD71^+$, $CD95^+$ и др.).

Таким образом, повышенное содержание цитотоксических лимфоцитов ($CD8^+$, $CD16^+$) наиболее часто выявлялось у лиц ведущих кочевой образ жизни: у 62% чумработниц ($0,71 \pm 0,14 \cdot 10^9$); у 54% оленеводов ($0,56 \pm 0,07 \cdot 10^9$). У местных (оседлых) жителей Европейского Севера повышенные уровни указанных клеток установлены у 45% женщин ($0,42 \pm 0,06 \cdot 10^9$) и у 40% мужчин ($0,41 \pm 0,05 \cdot 10^9$). Физиологическая значимость клеточно-опосредованной цитотоксичности ($CD8^+$, $CD16^+$) подтверждается изменениями их концентраций в сторону повышения, жесткими корреляционными связями с клетками-активаторами ($CD71^+$, $CD25^+$, $HLA-DR^+$) у людей в экстремальных условиях кочевого образа жизни, по сравнению с таковыми у оседлых лиц.

Представляло интерес оценить физиологическую значимость содержания цитотоксических лимфоцитов ($CD8^+$, $CD16^+$) в периферической

крови в разных возрастных группах обследуемых лиц, проживающих на территории Европейского Севера.

Фагоцитарное число у обследуемой возрастной группы 19-40 лет составило $5,21 \pm 0,21$. Процент активных фагоцитов в среднем - $51,41 \pm 1,04$, без выявленной разницы по полу. Аналогичные данные были получены при обследовании возрастной группы 41-60 лет: фагоцитарное число - $5,07 \pm 0,19$. Количество активных фагоцитов - $51,60 \pm 1,13\%$, у женщин несколько выше, чем у мужчин ($53,24 \pm 0,73$ и $49,96 \pm 1,52$ соответственно).

Исследование концентрации клеток с рецептором к трансферрину ($CD71^+$) показало, что количество клеток с указанным носителем в периферической крови у обследуемых жителей Европейского Севера в возрасте 19-40 лет в среднем составило - $0,49 \pm 0,05 \cdot 10^9$ кл/л, с достоверной разницей между женщинами и мужчинами ($0,54 \pm 0,04$ и $0,43 \pm 0,05 \cdot 10^9$ кл/л, $p < 0,001$, соответственно). Концентрация среднего содержания клеток с рецепторами к апоптозу ($CD95^+$) составила $0,51 \pm 0,05 \cdot 10^9$ кл/л, без существенной разницы по полу (у женщин - $0,54 \pm 0,04 \cdot 10^9$ кл/л, у мужчин - $0,47 \pm 0,05 \cdot 10^9$ кл/л).

При обследовании возрастной группы 41-60 лет было получено, что среднее содержание клеток с рецептором к трансферрину ($CD71^+$) составило $0,53 \pm 0,05 \cdot 10^9$ кл/л, (у женщин - $0,50 \pm 0,03 \cdot 10^9$, у мужчин - $0,55 \pm 0,07 \cdot 10^9$ кл/л). В наших исследованиях уровень среднего содержания клеток с рецепторами к апоптозу ($CD95^+$) составил - $0,53 \pm 0,05 \cdot 10^9$ кл/л, у женщин и мужчин соответственно $0,47 \pm 0,03 \cdot 10^9$ и $0,59 \pm 0,07 \cdot 10^9$ кл/л.

В результате анализа полученных данных у группы в возрасте 19-40 лет зрелые Т-лимфоциты ($CD3^+$) составляют в среднем $0,51 \pm 0,05 \cdot 10^9$ кл/л. Количество Т-лимфоцитов $CD5^+$ в среднем - $0,52 \pm 0,05 \cdot 10^9$ кл/л, без существенной разницы по полу. Аномально низкое содержание зрелых функционально активных клеток $CD3^+$ и клеток $CD5^+$ зарегистрировано у 91,90 и 100,00% обследованных лиц, без разницы по полу. Среднее содержание уровня малодифференцированных клеток $CD10^+$ в среднем - $0,49 \pm 0,05 \cdot 10^9$ кл/л, причем у женщин немного выше, чем у мужчин ($0,53 \pm 0,04$ и $0,45 \pm 0,05 \cdot 10^9$, кл/л соответственно). Повышение уровня содержания лимфоцитов $CD10^+$ регистрировалось в 57,33% случаев, с достоверной разницей у женщин и мужчин, соответственно 31,91% и 16,13%, $p < 0,05$. Пониженных значений данного параметра зафиксировано не было.

Аналогичные данные были получены у возрастной группы 41-60 лет. Содержание зрелых Т-лимфоцитов ($CD3^+$) в среднем - $0,50 \pm 0,05 \cdot 10^9$ кл/л ($0,47 \pm 0,03$ и $0,53 \pm 0,06 \cdot 10^9$ кл/л, соответственно). Количество лимфоцитов с рецепторами $CD5^+$ составило - $0,50 \pm 0,05 \cdot 10^9$ кл/л ($0,49 \pm 0,03$ и $0,51 \pm 0,06 \cdot 10^9$ кл/л, соответственно), при этом количество клеток $CD3^+$ и $CD5^+$ у женщин меньше, чем у мужчин. Дефицит зрелых функционально активных клеток $CD3^+$ регистрировали у 89,41% (соответственно 96,05% и 82,76), а дефицит клеток $CD5^+$ регистрировали в 99,34% случаев (соответственно 98,68% и 100,00%). Повышенные значения клеток $CD3^+$

встречались лишь в 1,32%, причем, только у женщин. Повышенных значений клеток $CD5^+$ зафиксировано не было. Содержание лимфоцитов с рецепторами $CD10^+$ в среднем - $0,46 \pm 0,04 \cdot 10^9$ кл/л. Более высокий, чем в среднем, уровень содержания лимфоцитов $CD10^+$ характеризует значительную лимфопрлиферацию у жителей Европейского Севера в возрасте 41-60 лет. Указанное явление широко распространено в среднем у 25,13% обследуемых лиц, в том числе у женщин – 22,67% и 27,59% у мужчин.

Анализ уровня концентраций клеток хелперов/индукторов ($CD4^+$) у обследуемой группы в возрасте 19-40 лет показал, что данный показатель находится в пределах общепринятых физиологических норм ($0,51 \pm 0,05 \cdot 10^9$ кл/л), существенно не различаясь по полу. Абсолютно низкие концентрации $CD4^+$ выявлены в среднем в 46,99% случаев, достоверно чаще у мужчин (у женщин – 39,13%, у мужчин – 54,84%, $p < 0,001$). Повышенные значения указанных клеток были зарегистрированы у 15,68% обследуемых респондентов. Анализ уровня содержания клеток $CD8^+$ показал, что данное значение у жителей возрастной группы 19-40 лет - $0,51 \pm 0,05 \cdot 10^9$ кл/л, с небольшой достоверной разницей по полу ($0,56 \pm 0,04$ и $0,45 \pm 0,05 \cdot 10^9$ кл/л, $p < 0,001$, соответственно у женщин и мужчин). Пониженные уровни цитотоксических лимфоцитов $CD8^+$ в среднем встречались лишь у 7,02% лиц. Повышенные значения указанного параметра встречались в 57,33% случаев, чаще у женщин, чем у мужчин (соответственно 63,04% и 51,61%). Уровень содержания $CD16^+$ в среднем составляет $0,51 \pm 0,04 \cdot 10^9$ кл/л, причем у женщин достоверно выше, чем у мужчин ($0,56 \pm 0,03$ и $0,45 \pm 0,04 \cdot 10^9$ кл/л, $p < 0,001$). Наши исследования показали, что у возрастной группы 19-40 лет пониженное содержание клеток $CD16^+$ было зафиксировано у 12,36% обследуемых, причем у женщин достоверно реже, чем у мужчин (2,13% и 22,58%, $p < 0,05$, соответственно). Частота распространения высоких средних значений естественных киллеров ($CD16^+$) отмечается в 43,79% случаев, с достоверной разницей по полу (у женщин – 55,32% и у мужчин – 32,26%, $p < 0,01$).

Выявили, что у возрастной группы 41-60 лет среднее содержание Т-лимфоцитов хелперов/индукторов $CD4^+$ составляет в среднем - $0,52 \pm 0,04 \cdot 10^9$ кл/л, причем у мужчин выше, чем у женщин ($0,46 \pm 0,03$ и $0,58 \pm 0,05 \cdot 10^9$ кл/л, соответственно). Абсолютно низкие концентрации Т-хелперов ($CD4^+$) выявлены в среднем в 39,63% случаев. Повышенные значения указанных клеток зарегистрированы у 14,07% обследуемых респондентов, причем у мужчин в 6 раз чаще (соответственно, 4,00% и 24,14%; $p < 0,01$). Средний уровень цитотоксических клеток $CD8^+$ в возрасте 41-60 лет в среднем составляет $0,48 \pm 0,05 \cdot 10^9$ кл/л. Пониженные концентрации $CD8^+$ зафиксированы у 15,29%. Крайне высокие концентрации указанного параметра встречались в 59,04% случаев, с небольшой разницей между женщинами и мужчинами (56,00% и 62,07%, соответственно). Уровень содержания естественных киллеров ($CD16^+$) в среднем - $0,52 \pm 0,05 \cdot 10^9$ кл/л,

без существенных различий у женщин и мужчин ($0,50 \pm 0,03$ и $0,54 \pm 0,06 \cdot 10^9$ кл/л, соответственно). В наших исследованиях у возрастной группы 41-60 лет пониженное содержание клеток $CD16^+$ зафиксировано у 12,59%, без выявленной разницы по полу (14,47% и 10,71%, соответственно). Частота распространения высоких средних значений естественных киллеров ($CD16^+$) отмечается в 44,27% случаев (у женщин – 42,10% и у мужчин – 46,43%).

Таким образом, у взрослых людей на Севере Европейской территории РФ регистрируется повышенное содержание цитотоксических лимфоцитов $CD16^+$, связанное не только с образом жизни и районом проживания (у 30-50% местных (оседлых) жителей и у 36-67% оленеводов Заполярья; у 38-55% местных (оседлых) жителей и у 40-50% оленеводов Приполярья), но и с возрастом. У лиц старшей возрастной группы 41-60 лет установлено снижение концентраций лимфоцитов $CD8^+$ и $CD16^+$ в периферической крови.

Цитотоксические клетки $CD8^+$, $CD16^+$ ассоциируются с повышенным уровнем активированных Т и В клеток в 5% случаев у лиц Приполярного района и 9-16% случаев у лиц Заполярья.

У 52% (53 % местных и 51% оленеводов) жителей Приполярья и у 41,5% (40% местных и 43% оленеводов) жителей Заполярья с крайне низкой фагоцитарной активностью (38-42%) регистрируются самые высокие концентрации клеток $CD8^+$, $CD16^+$, $CD20^+$, $HLA-DR^+$, $CD71^+$ и $CD95^+$, особенно весной. У лиц с высоким процентом активных фагоцитов (>50) установлены самые низкие концентрации цитотоксических клеток ($r=0,87$; $p<0,001$).

У 90% обследуемых лиц не зависимо от возраста, выявлен дефицит зрелых функционально активных Т-клеток $CD3^+$: у 78% местных жителей Приполярья и 95% - Заполярья; у 87% оленеводов Приполярья и у 95% - Заполярья, практически не зависимо от района проживания и образа жизни.

Установлено, что у лиц до 40 лет выше уровни лимфопролиферации $CD10^+$, особенно в Приполярье (24%); в 2 раза чаще встречается дефицит зрелых функционально активных Т-клеток (91%) и имеет высокий уровень корреляций ($r=0,89$).

Результаты, полученные в диссертационном исследовании и сравнение их с немногочисленными литературными данными, позволяют считать, что цитотоксические лимфоциты ($CD8^+$, $CD16^+$) определяют клеточно-опосредованную цитотоксическую активность в реакциях иммунного гомеостаза на Севере Европейской территории России. Лимфоидные субпопуляции и супрессоров-киллеров $CD8^+$ и естественных киллеров $CD16^+$ выполняют компенсаторную и защитную роль: в работе сделана попытка выявления механизма замещения (компенсации) выраженного Т-клеточного дефицита всех Т-клеток $CD5^+$ и зрелых функционально-активных дифференцированных $CD3^+$ в условиях Приарктического региона. По нашему мнению, выявленный механизм компенсации является резервным механизмом иммунной защиты, активизируется в условиях экстремальных

климатоэкологических, профессиональных факторов и образа жизни у человека на Севере. Значимость механизма клеточно-опосредованной цитотоксической активности сочетается с повышением лимфопрлиферации и апоптоза, с возрастом и условиями жизни.

ВЫВОДЫ

1. Повышенные концентрации цитотоксических лимфоцитов CD8⁺ и CD16⁺ выявлены у лиц, проживающих на Севере Европейской территории РФ, преимущественно у кочевых ($0,71 \pm 0,14 \cdot 10^9$ и $0,64 \pm 0,08 \cdot 10^9$ кл/л) и лиц до 40 лет ($0,51 \pm 0,05 \cdot 10^9$ и $0,52 \pm 0,04 \cdot 10^9$ кл/л); $p < 0,01$.

2. Физиологическая значимость содержания цитотоксических лимфоцитов CD8⁺ подтверждается большой частотой распространения их повышенных уровней у 62,50% кочевых лиц, 45,34% оседлых жителей, у 67,33% лиц до 40 лет и у 59,04% лиц старше 40 лет; CD16⁺ - у 45,84% кочевых лиц; 40,00% оседлых жителей; у 53,79% лиц до 40 лет и у 44,27% лиц старше 40 лет.

3. Повышенное содержание фенотипов лимфоцитов CD8⁺, CD16⁺ взаимосвязано с дефицитом фагоцитарной активности ($r=0,80$); с дефицитом зрелых функционально активных CD3⁺ клеток ($r=0,78$) и повышенным содержанием клеток с рецептором к апоптозу CD95⁺ ($r=0,80$) у 27 -89% обследованных (в 3 раза чаще у кочевых лиц) в зависимости от показателя.

4. Участие фенотипов лимфоцитов CD8⁺ и CD16⁺ в механизме регуляции активности клеточного и гуморального звена иммунитета сопряжено с концентрациями В-клеток (CD20⁺) и клеток-активаторов (CD71⁺, CD25⁺, HLA-DR⁺) у 7-30% кочевых лиц, 9-10 % оседлых ($r=0,72-0,80$); $p < 0,01$.

5. Установлено, что у северян с возрастом (старше 40 лет) содержание клеток CD8⁺ и CD16⁺ в периферической крови, а также частота регистрации их повышенных уровней снижается; $p < 0,01$.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выявленные в работе физиологические закономерности влияния процессов фагоцитарной активности и активации клеток с рецепторами CD8⁺, CD16⁺, HLA-DR, CD25⁺, CD71⁺ у практически здоровых лиц могут быть использованы для оценки степени адаптации к условиям среды.

2. Повышение концентрации любой из субпопуляций CD8⁺ и CD16⁺ свидетельствует об активации клеточного звена иммунитета в меняющихся условиях среды; последующее понижение уровня указанных клеток до уровня физиологической нормы свидетельствует об адаптации.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ,

ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **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 (Т.Б. Сергеева) // Экология человека, 2010. - №5. – С. 35-41.**
2. Щёголева Л.С. Реакции иммунного гомеостаза у жителей посёлка Пинега Архангельской области / Л.С. Щёголева, О.Е. Филиппова, А.Ю. Стирманова, Е.Ю. Шашкова, Т.Б. Сергеева, М.В. Некрасова // Российский аллергологический журнал. – 2012. - №1 выпуск 1. – С. 354-355.
3. Сергеева Т.Б. Фагоцитарная активность и апоптоз у мужского населения п. Несь Ненецкого автономного округа в условиях климатического стресса /Т.Б. Сергеева, А.Ю. Стирманова // Мат-лы. междунар. междисц. конгресса «Нейронаука для медицины и психологии». – Судак, 2012. – С.365-366.
4. Сергеева Т.Б. Физиологические особенности иммунного статуса у чумработниц в Баренцевом Евро-Арктическом регионе / Т.Б. Сергеева, Л.С. Щёголева, Е.Ю. Шашкова, А.А. Бичкаев // Материалы XXII Съезда физиологического общества им. И.П. Павлова.- М. - Волгоград, 2013. – С. 476
5. **Сергеева Т.Б. Резервные возможности иммунного гомеостаза жительниц Приполярья / Т.Б. Сергеева, Е.Ю. Шашкова, Л.С. Щёголева // Российский иммунологический журнал. – 2013 – Т.7(16), № 2-3. - С. 267-268.**
6. Щёголева Л.С. Активность иммунокомпетентных 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 // Материалы Международной российско-норвежской научной конференции – Архангельск, 2013. – С.129-133.
7. Щёголева Л.С. Физиологическая роль клеточно-опосредованной цитотоксичности в реакциях иммунитета у лиц в экстремальных климатоэкологических условиях / Л.С. Щёголева, О.Е. Филиппова, Т.Б. Сергеева, Е.Ю. Шашкова, М.В. Некрасова // Вестник Северного (Арктического) федерального университета, 2013. - № 4 – С. 89-95.
8. Сергеева Т.Б. Киллерная активность иммунокомпетентных клеток у жителей Заполярья / Т.Б. Сергеева, Л.С. Щёголева// Вестник Уральской медицинской академической науки, №2(48), 2014 – С. 155-156.
9. Сергеева Т.Б. Цитотоксическая активность у северян в физиологическом иммунном ответе / Т.Б. Сергеева, Л.С. Щёголева // Аллергология и иммунология – Сочи, Россия – 2014.– Т. 15, №3 – С. 234.
10. **Сергеева Т.Б. Физиологическая роль клеток CD4⁺, CD8⁺ и CD16⁺ у жителей Европейского Севера в возрасте 19-40 лет / Т.Б.**

**Сергеева // Российский иммунологический журнал - Челябинск, 2014. –
Т. 8 (17). - №2 (1). - С. 140-142.**