

УДК 616-053.2(=1-81):614.2(571./6)

## ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА В ДВУХ КОРЕННЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУППАХ СЕВЕРА

© 2010 г. И. В. Евсеева

Оксфордский университет, Великобритания

Изучение функционального состояния иммунной системы человека в различных условиях среды обитания является предметом эколого-иммунологических исследований. В ряде популяций на Севере европейской территории России в условиях концентрации крупных промышленных предприятий и дискомфортного климатического режима установлены существенные изменения показателей иммунного статуса в средних значениях и высокая частота некоторых вариантов иммунных дисбалансов [2–5, 9]. Комплекс неблагоприятных климатических и экологических параметров на Севере создает условия для развития хронического антигенного стресса, активирующего систему иммунитета по типу аутосенсibilизации, увеличивая риск сокращения резервных возможностей поддержания иммунного гомеостаза и формируя высокий уровень развития вторичных дефектов иммунной защиты [9]. Однако изменения показателей, характеризующих функциональную активность иммунной системы, наблюдаемые в дискомфортной среде обитания, не могут рассматриваться исключительно как проявление влияния внешней среды на организм, поскольку известно, что уровень иммунологической реактивности человека является генетически детерминированным фактором и зависит от целого ряда конституциональных параметров [1, 8, 12]. В связи с этим сравнительный анализ состояния иммунной системы в отдельных северных популяциях с разной этнической принадлежностью является инструментом для изучения не только общих закономерностей изменений иммунологической реактивности в условиях Севера, но и относительной значимости климатоэкологических и генетико-конституциональных факторов в их становлении.

Целью работы явилась оценка показателей иммунного статуса у представителей двух коренных народностей Европейского Севера России (ненцы и саамы) в сравнении с пришлым русским населением и выяснение значимости этнических различий в формировании особенностей иммунологической реактивности.

### Методы

В ходе работы были обследованы 217 взрослых здоровых (без хронических заболеваний и жалоб на момент обследования) представителей двух коренных народностей, проживающих на Севере европейской территории России: 130 ненцев, жителей Ненецкого автономного округа (НАО), и 89 саамов, жителей пос. Ловозеро Мурманской области. Контрольную группу составили взрослые практически здоровые русские — 60 жителей НАО и 40 жителей Мурманской области. Этническая принадлежность волонтеров подтверждалась генеалогическим анамнезом в трех поколениях.

Кровь в количестве 5 мл брали утром натощак из локтевой вены. Содержание лейкоцитов определяли стандартным методом подсчета

Характер функционирования иммунной системы человека является генетически детерминированным фактором, формирующимся в условиях определенной климато-экологической обстановки. Установлено, что ненцы, саамы имеют схожие черты в характере изменений показателей иммунного статуса: дефицит циркулирующих Т-лимфоцитов и снижение индекса CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> за счет увеличения концентрации цитотоксических клеток. Особенностью иммунограммы ненцев является выраженный лимфоцитоз, высокое содержание IgM и более низкая концентрация сывороточного IgA; саамов отличает более высокое долевоое представительство дифференцированных и активированных иммунокомпетентных клеток. Пришлое население северных территорий сходно с коренными жителями в снижении содержания лимфоцитов CD5<sup>+</sup>, однако не имеет характерной для них повышенной концентрации IgM и циркулирующих иммунных комплексов. Выявленное своеобразие иммунограммы ненцев и саамов, а также имеющиеся различия в характере изменений показателей иммунного статуса у коренных и пришлых жителей северных территорий свидетельствуют в пользу генетического компонента в формировании особенностей иммунологической реактивности у северян.

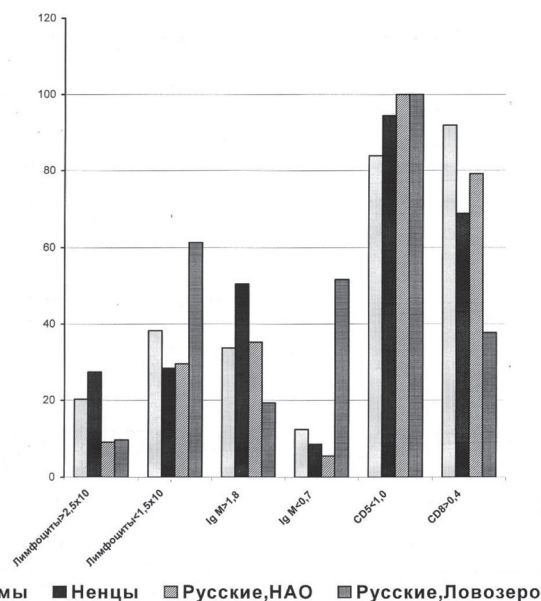
**Ключевые слова:** ненцы, саамы, иммунологическая реактивность, иммунокомпетентные клетки.

клеток в камере Горяева, содержание лимфоцитов — подсчетом клеток в фиксированном мазке крови. Процентное содержание субпопуляций (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD5<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD71<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>, CDHLADR<sup>+</sup>) определяли методом непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием моноклональных антител на препаратах лимфоцитов типа «высушенная капля» производства НПО «ДиагноТех» (Новгород). Определение иммуноглобулинов А, М и G в сыворотке крови проводили количественным методом радиальной иммунодиффузии в геле с использованием моноспецифических сывороток производства НИИ онкологии (Москва) и предприятия биологических медицинских препаратов «БиоМед» им. И. И. Мечникова (Н. Новгород). Средние величины показателей иммунограммы, частоты дисбалансов и достоверность различий между ними рассчитывали по критерию Стьюдента и  $\chi^2$ , используя стандартные статистические программы в Excel 97.

**Результаты**

В нашем исследовании в обеих северных группах с довольно высокой и примерно одинаковой частотой (20–27 %) зарегистрирован лимфоцитоз — количество лимфоцитов, превышающее  $2,5 \times 10^9$  кл/л (рисунок). Кроме того, у всех обследованных северян (табл. 1) выявлено снижение абсолютного содержания CD5<sup>+</sup>. Процентное содержание CD8<sup>+</sup> у ненцев составило 28,1 % от общего числа лимфоцитов, т. е. 92,6 % от числа циркулирующих Т-лимфоцитов и  $0,58 \times 10^9$  кл/л в абсолютных значениях. Количество хелперов/индукторов (CD4<sup>+</sup>) в этой популяции оказалось практически таким же —  $0,59 \times 10^9$  кл/л. Аналогичная картина регистрируется и в группе саамов: существенно повышены концентрации цитотоксических клеток в относительных и абсолютных значениях при нормальном содержании Т-хелперов/индукторов.

В группах обследованных ненцев и саамов процентное содержание клеток CD25<sup>+</sup> составило 32,6–32,8 %, при абсолютном количестве клеток этой фракции  $0,52–0,61 \times 10^9$  кл/л, или 85 % от общего количества Т-лимфоцитов CD5<sup>+</sup>. Такая же картина



Частота некоторых дисбалансов иммунной системы у коренных и пришлых жителей Европейского Севера России, %

выявлена и для других фенотипов иммунокомпетентных клеток, отражающих уровень активности иммунного ответа (CD71<sup>+</sup>, CDHLADR<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>).

Наряду с общими особенностями иммунного статуса у ненцев и саамов регистрируется ряд различий в основном в средних значениях показателей клеточного иммунитета (см. табл. 1). У ненцев меньше общее содержание лейкоцитов ( $p < 0,05$ ), но более значителен процент лимфоцитов ( $p < 0,01$ ), что несколько нивелирует различия в абсолютном количестве лимфоцитов. Наиболее резкие отличия касаются концентраций CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>; содержание той и другой фракции лимфоцитов значительно выше у саамов ( $p < 0,01$ ); различия эти в большей степени проявляются при сравнении относительных величин. Указанные особенности не влияют на величину иммунорегуляторного индекса, практически одинакового в обеих группах обследуемых. Относительное содержание остальных определяемых нами фенотипов лимфоцитов не имеет достоверных различий в двух сравниваемых

Таблица 1

Показатели клеточного иммунитета у коренных и пришлых жителей Европейского Севера России (M ± m)

Показатель	Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	Лимфоциты, %	Лимфоциты абс., $\times 10^9$ /л	CD4, $\times 10^9$ /л	CD4, %	CD5, $\times 10^9$ /л	CD5, %	CD8, $\times 10^9$ /л	CD8, %	CD16, $\times 10^9$ /л	CD16, %	Индекс CD4/CD8
Норматив	4,0–8,8	19–37	1,2–3,5	0,5–1,2	30–50	1,5–3,5	75–80	0,3–0,6	20–25	0,1–0,6	8–25	1,2–2,5
Ненцы	6,88 ± 0,22	31,53 ± 1,30	2,09 ± 0,09	0,59 ± 0,03	29,34 ± 1,40	0,61 ± 0,03	30,36 ± 1,20	0,58 ± 0,03	28,12 ± 1,30	Нет данных	Нет данных	1,13 ± 0,06
Русские, НАО	6,31 ± 0,26	29,18 ± 1,10	1,80 ± 0,07	0,55 ± 0,04	32,44 ± 1,60	0,60 ± 0,04	37,05 ± 1,90	0,54 ± 0,03	32,83 ± 1,70	Нет данных	Нет данных	1,03 ± 0,07
Саамы	7,75 ± 0,34	24,83 ± 0,60	1,88 ± 0,08	0,74 ± 0,04	38,95 ± 1,20	0,72 ± 0,03	39,32 ± 1,20	0,77 ± 0,03	41,51 ± 1,20	0,79 ± 0,04	43,66 ± 2,30	0,96 ± 0,03
Русские, Ловозеро	7,15 ± 0,24	24,94 ± 1,30	1,78 ± 0,10	0,52 ± 0,04	27,95 ± 1,60	0,49 ± 0,04	26,05 ± 1,30	0,50 ± 0,03	28,08 ± 1,60	0,48 ± 0,04	24,22 ± 1,90	1,04 ± 0,06

Таблица 1 (продолжение)

Показатель	CD20, $\times 10^9$ /л	CD20, %	CD25, $\times 10^9$ /л	CD25, %	CD71, $\times 10^9$ /л	CD71, %	CD95, $\times 10^9$ /л	CD95, %	CDHLA DR, $\times 10^9$ /л	CDHLA DR, %
Норматив	0,15–0,60	10–25	0,35–0,50	10–30	0,35–0,50	10–30	0,35–0,50	10–30	0,35–0,50	10–30
Ненцы	0,60±0,03	28,55±1,20	0,52±0,02	32,66±1,10	0,54±0,03	32,85±1,40	0,56±0,03	34,20±1,20	0,53±0,03	32,48±1,30
Русские, НАО	0,58±0,03	32,22±1,30	0,52±0,04	31,03±2,10	0,51±0,03	30,98±2,20	0,60±0,05	34,76±1,80	0,54±0,04	32,21±1,50
Саамы	0,67±0,03	35,64±1,30	0,61±0,03	32,82±1,40	0,56±0,03	29,40±0,90	Нет данных	Нет данных	0,64±0,03	36,14±1,90
Русские, Ловозеро	0,68±0,03	38,51±1,20	0,53±0,05	26,77±2,10	0,55±0,05	30,00±1,70	0,48±0,03	27,78±1,60	0,65±0,05	35,05±1,80

мых группах, однако абсолютное количество лимфоцитов CD25<sup>+</sup> и HLADR<sup>+</sup> достоверно выше у саамов. Саамы резко выделяются повышенным относительным и абсолютным содержанием клеток, способных к антителозависимой цитотоксичности – CD16<sup>+</sup> (43,7 %,  $0,79 \times 10^9$  кл/л).

Показатели гуморального иммунитета обследованных нами северян (табл. 2) практически не имеют отклонений от общепринятых границ. Лишь в группе ненцев несколько выше верхней границы нормы оказались содержание IgM (1,85 г/л) и концентрация циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) (71,7 ед./л). Содержание IgA, IgG и количество В-лимфоцитов (CD20<sup>+</sup>, CD22<sup>+</sup>) в обеих группах северян находятся в пределах физиологических нормативов, однако ненцы отличаются от саамов значительно более низкой концентрацией IgA (1,99 г/л против 2,34,  $p < 0,01$ ). У половины из обследованных в Ловозеро русских жителей определен уровень IgM ниже 0,7 г/л, тогда как среди саамов такое отклонение от нормы зафиксировано значительно реже ( $\chi^2 = 12,91$ ,  $p < 0,01$ ).

также выявило ряд статистически достоверных различий. У русских значительно ниже относительное и абсолютное содержание CD5<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup> с уменьшением концентраций IgM и ЦИК ( $p < 0,05$ ).

Практически все обследованные северяне независимо от их этнической принадлежности имели низкое (менее  $1,0 \times 10^9$  кл/л) содержание Т-лимфоцитов; при этом обращает на себя внимание тот факт, что среди пришлых русских жителей Т-клеточный дефицит зарегистрирован нами в 100 % случаев как в НАО, так и на Кольском полуострове. Среди коренных жителей северных районов этот вариант иммунного дисбаланса не носит тотального характера (83,9 % у саамов и 94,5 у ненцев), хотя частота его остается очень высокой и статистически не отличается от таковой у русских.

**Обсуждение результатов**

Общей особенностью всех обследованных нами северян является низкое содержание абсолютного числа Т-лимфоцитов (CD5<sup>+</sup>), что описано ранее как наиболее характерный признак «северного» варианта иммунного дисбаланса [7]. Наибольшая выраженность Т-клеточного дефицита выявлена у жителей арктических районов [4, 9, 10]. Наши исследования подтверждают эти данные, выявив наиболее низкое содержание Т-лимфоцитов как в относительных, так и абсолютных значениях в популяции ненцев по сравнению с другими группами. Среднее значение иммунорегуляторного индекса (CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>) во всех обследованных группах оказалось значительно ниже нормы за счет повышенной концентрации цитотоксических клеток.

Исходя из принятых нормативов [6, 11], относительное содержание активированных лимфоцитов, имеющих низкоафинный рецептор к IL-2 (CD25<sup>+</sup>), должно составлять около 50 % от количества клеток CD5<sup>+</sup>, т. е. примерно 30 % от общего числа лимфоцитов. В нашем исследовании значение CD25<sup>+</sup> входит в пределы физиологических колебаний, однако по абсолютному показателю находится на нижней границе нормы. Процентное содержание CD95<sup>+</sup> относительно общего числа лимфоцитов в обеих группах обследованных

Таблица 2  
Показатели гуморального иммунитета у коренных и пришлых жителей Европейского Севера России (M ± m)

Показатель	Ig A, г/л	Ig G, г/л	Ig M, г/л	ЦИК, ед.	CD 22 <sup>+</sup> , $\times 10^9$ кл/л
Норматив	1,2–5,4	7,0–24,0	0,7–1,8	До 55	0,7–0,7
Ненцы	1,99±0,09	14,64±0,53	1,85±0,08	71,67±4,07	0,53±0,03
Русские, НАО	1,93±0,13	12,83±0,54	1,62±0,08	57,37±3,92	0,54±0,04
Саамы	2,34±0,07	12,50±0,29	1,45±0,07	64,32±5,60	0,64±0,03
Русские, Мурманск	2,45±0,18	11,72±0,56	1,15±0,13	56,61±5,75	0,54±0,05

При сравнении иммунограмм коренного и пришлого населения НАО выявлены статистически значимые различия. У русских выше процентное содержание клеток CD5<sup>+</sup> ( $p < 0,05$ ). Сравнение средних значений показателей клеточного и гуморального иммунитета у саамов и русских жителей Мурманской области

дуремых является довольно высоким, что предполагает повышенное абсолютное количество соответствующих клеток и свидетельствует о значительной активации Т-клеточного звена у северян с мобилизацией резерва клеточной защиты.

У пришлого населения НАО (русские) увеличивается процентное содержание лимфоцитов CD5<sup>+</sup>, хотя меньшее количество лейкоцитов и лимфоцитов нивелирует эти различия в абсолютных значениях. В среднем пришлые русские жители НАО имеют нормальные показатели гуморального иммунитета, отличаясь от ненцев менее выраженным повышением содержания IgM и нормальной концентрацией ЦИК. При сравнении показателей иммунологической реактивности русских жителей и саамов, проживающих в Мурманской области, наблюдается снижение содержания CD5<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup> у русских, в основном за счет меньшей относительной доли соответствующих фракций, а также сокращение уровней IgM и ЦИК.

По данным литературы, для северян в целом характерны явления активизации гуморального звена иммунитета, проявляющиеся большим содержанием В-лимфоцитов, высокой концентрацией IgM, ЦИК, а также признаками аутосенсibilизации с высокими уровнями аутоантител. При этом именно НАО является регионом с наибольшей степенью выраженности этих отклонений [2, 12]. В средних результатах содержание IgA соответствует общеизвестным пределам колебаний, хотя известно, что на Севере дефицит IgA распространен [2, 4, 10].

Анализ средних значений показателей иммунограммы дополняется данными о частоте встречаемости тех или иных вариантов иммунных дисбалансов, что дает информацию об индивидуальном уровне отклонений от нормы, часто нивелируемом в средних значениях. Такой методический подход позволил выявить высокую частоту иммунных дисбалансов на Севере — 533 на 1 000 взрослого населения [2, 4], при этом наиболее частыми вариантами нарушений иммунного статуса оказались снижение содержания циркулирующих Т-лимфоцитов, дефицит IgA в сыворотке крови и накопление аутоантител и циркулирующих иммунных комплексов в плазме.

По данным Л. К. Добродеевой [2], более 30 % населения арктической зоны имеют повышенное содержание лимфоцитов, что может объясняться активирующим митотическим воздействием малых доз радиации в регионе, прилежащем к ядерному полигону и местам захоронения ядерных отходов в северных морях. Кроме того, возможно, лимфопролиферативные процессы обусловлены тем, что хроническое облучение малыми дозами радиации укорачивает жизненный цикл лимфоцитов и меняет их рециркуляцию в периферических лимфоидных органах [2]. По результатам наших исследований, лимфоцитоз достоверно чаще встречается среди коренного населения НАО и Мурманской области, чем среди русских жителей, что, возможно, связано с распространенностью глистных инвазий среди ненцев и саамов, употребляющих в пищу сырые рыбу и мясо.

Другое частое явление среди жителей северных регионов — дефицит IgA в крови, в целом отражающий ослабление механизмов местной защиты. Нам он чаще встретился среди ненцев, что отличается от результатов более ранних исследований, в которых, напротив, этот дисбаланс выявлялся с наименьшей частотой среди ненцев по сравнению с другими северянами [2]. Высокое содержание IgM, демонстрирующее активизацию антителообразования, в большей степени характерно для ненцев, однако среди саамов этот вариант иммунного дисбаланса зафиксирован также с довольно высокой частотой. Среди русского населения северных районов высокая концентрация IgM встретилась нам значительно реже. Напротив, половина из обследованных в Ловозеро русских жителей имела противоположный вариант дисбаланса.

Таким образом, в двух коренных северных популяциях (ненцы, саамы) имеются схожие черты в характере изменений показателей иммунного статуса: дефицит циркулирующих Т-лимфоцитов и снижение коэффициента CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> за счет увеличения концентрации цитотоксических клеток. Особенностью иммунограммы ненцев являются выраженный лимфоцитоз, высокое содержание IgM и более низкая концентрация сывороточного IgA по средним значениям и частотам соответствующих дисбалансов. Саамов отличает более высокое доленое представительство ряда субпопуляций дифференцированных и активированных иммунокомпетентных клеток (CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup> и CDHLADR), что может свидетельствовать о большей напряженности клеточного иммунитета в этой группе.

Пришлой население северных территорий сходно с коренными жителями в снижении содержания Т-лимфоцитов, однако не имеет характерной для них повышенной концентрации IgM и ЦИК. Русские жители Ненецкого автономного округа отличаются от ненцев меньшей выраженностью Т-дефицита, а русские жители Ловозера в отличие от саамов имеют меньшее процентное содержание активированных иммунокомпетентных клеток.

Выявленное при сравнительном анализе своеобразие иммунограммы ненцев и саамов, а также имеющиеся различия в характере изменений показателей иммунного статуса у коренных и пришлых жителей северных территорий свидетельствуют в пользу генетического компонента в формировании особенностей иммунологической реактивности у северян.

#### Список литературы

1. Гун Г. Е. Здоровье населения Кольского Севера / Г. Е. Гун, Ю. Г. Мизун. — М. : Экология и здоровье, 1995. — 296 с.
2. Добродеева Л. К. Иммунологическое районирование Архангельской области / Л. К. Добродеева. — Архангельск, 1997. — 68 с.
3. Добродеева Л. К. Состояние иммунной системы у человека на Севере / Л. К. Добродеева, Л. В. Сенькова // Проблемы экологии человека : материалы Всерос. конф. — Архангельск, 2000. — С. 69—76.

4. Добродеева Л. К. Экологическая зависимость иммунологической реактивности / Л. К. Добродеева. — Сыктывкар, 1995. — 17 с.

5. 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.

6. Дюжикова Е. М. Физиологические особенности иммунологической регуляции человека на Севере : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Дюжикова Е. М. — Архангельск, 1994. — 22 с.

7. Евсеева И. В. Особенности иммунного статуса детей ненецкой национальности / И. В. Евсеева [и др.] // Факторы клеточного и гуморального иммунитета при различных физиологических и патологических состояниях : тез. докл. конф. — Челябинск, 1997. — С. 47–48.

8. Евсеева И. В. Особенности иммунологической реактивности у жителей Севера в зависимости от генетических параметров / И. В. Евсеева, Т. П. Горенкова, Т. М. Азарова // Актуальные вопросы трансфизиологии на Севере. — Л., 1986. — С. 19–22.

9. Соловечук Л. Л. Генетические аспекты адаптации человека к экстремальным условиям среды. Наследственность человека и окружающая среда / Л. Л. Соловечук. — М. : Наука, 1992. — Вып. 2. — С. 35–54.

10. Череев А. Н. CD-маркеры в практике клинко-диагностических лабораторий / А. Н. Череев, Н. К. Горлина, И. Г. Козлов // Клиническая лабораторная диагностика. — 1999. — № 6. — С. 25–32.

11. Щеголева Л. С. Формирование иммунологической недостаточности человека на Севере : автореф. дис. ... канд. биол. наук / Щеголева Любовь Станиславовна. — Архангельск, 1996. — 15 с.

12. Яздовский В. В. Связь параметров иммунного статуса с HLA-фенотипом у здоровых лиц русской национальности / В. В. Яздовский, Л. П. Алексеев, М. В. Земсков // Иммунология. — 1998. — № 3. — С. 20–24.

## INDICATOR OF TWO RADICAL ETHNIC GROUP IMMUNE STATUS IN THE FAR NORTH

I. V. Evseeva

*University of Oxford, Great Britain*

The character of the immune system functioning of a person is genetically determined by the factor which is formed by certain climato-ecological conditions. It is established that the Nenets and the Lapps have similar patterns in the character of the changes of the immune status indicators: the deficit of the circulatory T-lymphocytes and the lowering level of CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> index due to the increase of the concentration of the cytotoxic cells. The peculiarity of Nenets immunogramma is highly marked lymphocytosis, the high content of the IgM and lower concentration of serum IgA. The Lapps have higher lobar representing of the varied and activated immunologically committed cells, it can be the evidence of the higher intensity of the cell immunity in this group. The newly arrived population of the northern areas is similar to aborigines in content reduction of the lymphocytes CD5<sup>+</sup>, but they do not have typical for them high IgM and circulating immune complex concentration. The immunogramma discovered during the comparative analysis of the Nenets and the Lapps and the differences in the character of characteristic changes of the immune status of aborigine and newly arrived population of the Far North area is evidence in favour of the genetic component in the formation of the singularity of the northern people immune reactivity.

**Key words:** Nenets, Lapps, immune reactivity, immunologically committed cells.

### Контактная информация:

*Евсеева Ирина Викторовна* — старший научный сотрудник иммунологической лаборатории института молекулярной медицины Университета Оксфорда

Адрес: 163000, г. Архангельск, пр. Ломоносова, д. 249

Статья поступила 24.05.2010 г.