

5. Children's Health, The Nation's Wealth: Assessing and Improving Child Health / National Research Council (US); Institute of Medicine (US); Washington (DC): National Academies Press (US) // Influences on Children's Health - 2004. - 3.

6. Congenital Heart Disease: Causes, Diagnosis, Symptoms, and Treatments / Sun R. [et al.] // Cell Biochem Biophys. 2015. Jul. 72(3):857. P. 60. DOI: 10.1007/s12013-015-0551-6.

7. Effect of Maternal Antidepressant Use During the Pre-pregnancy/Early Pregnancy Period on Congenital Heart Disease: A Prospective Cohort Study in Central China / Sun M. [et al.] // Front Cardiovasc Med. 2022. Jul 5. 9:916882. DOI: 10.3389/fcvm.2022.916882.

8. Global prevalence of congenital heart disease in school-age children: a meta-analysis and systematic review / Liu Y. [et al.] // BMC Cardiovasc Disord. 20. 488 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01781-x>

9. National Birth Defects Prevention Study. Maternal Smoking and Congenital Heart Defects, National Birth Defects Prevention Study, 1997-2011 / Bolin E.H. [et al.] // J. Pediatr. 2022. Jan. (240). P. 79-86. DOI: 10.1016/j.jpeds.2021.09.005.

10. National Birth Defects Prevention Study. Maternal Antihypertensive Medication Use and Congenital Heart Defects: Updated Results From the National Birth Defects Prevention Study / Fisher S.C. [et al.] // Hypertension. 2017. May. 69(5). P. 798-805. DOI: 10.1161/Hypertension.116.08773.

11. Neighbourhood maternal socioeconomic status indicators and risk of congenital heart

disease / Miao, Q. [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. 21, 72 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03512-8>

12. Maternal Overweight and Obesity and Risk of Congenital Heart Defects / Persson M. [et al.] // J Am Coll Cardiol. 2019. Jan 8. 73(1). P. 44-53. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.10.050.

13. Paternal age and offspring congenital heart defects: a national cohort study / Su X.J., Yuan W., Huang G.Y., Olsen J., Li J. // PLoS One. 2015. Mar 25. 10(3): e0121030. DOI: 10.1371/journal.pone.0121030.

14. Prepregnancy Diabetes and Offspring Risk of Congenital Heart Disease: A Nationwide Cohort Study / Øyen N. [et al.] // Circulation. 2016. Jun 7. 133(23). P. 2243-53. DOI: 10.1161/Circulation.115.017465.

М.С. Каббани, Л.С. Щёголева, О.Е. Филиппова,
О.Е. Карякина, М.А. Кунавин

ОЦЕНКА ИММУННОГО СТАТУСА У МУЖЧИН СУБАРКТИЧЕСКОГО И СЕМИАРИДНОГО РЕГИОНОВ С ПОМОЩЬЮ ФАКТОРНОГО АНАЛИЗА

DOI 10.25789/YMJ.2023.81.28

УДК 612.019

Проведено исследование процессов фагоцитоза, дифференцировки лимфоцитов, лимфолипролиферации и апоптоза в периферической крови у мужчин 20-60 лет, проживающих в субарктическом и семиаридном регионах, с целью оценки иммунного статуса с помощью факторного анализа. Определено, что процессы пролиферации и апоптоза играют контролируемую роль, независимо от места проживания человека. Установлено, что активность фагоцитоза выше у людей, проживающих в семиаридных условиях. Активность процессов лимфолипролиферации и дифференцировки выше у лиц в субарктическом регионе. Выявлено, что формирование адаптивного иммунного ответа у мужчин субарктического региона сопровождается чрезмерным сокращением резервных возможностей иммунного гомеостаза в отличие от жителей семиаридного региона, у которых адаптивные реакции иммунной системы формируются с максимальным их сохранением.

Ключевые слова: иммунная система, факторный анализ, фагоцитоз, дифференцировка, лимфолипролиферация, субарктический регион, семиаридный регион.

To assess the immune status using factor analysis, the processes of phagocytosis, lymphocyte differentiation, lymphoproliferation, and apoptosis in the peripheral blood of males aged 20 to 60 who lived in semi-arid and subarctic regions were evaluated. It has been revealed that the processes of proliferation and apoptosis play a regulating role in immune response, regardless of the place of residence. The activity of lymphoproliferation and differentiation processes is higher in individuals in the subarctic region. It was found that the formation of an adaptive immune response in men of the subarctic region is accompanied by an excessive reduction in the reserve capacity of immune homeostasis, in contrast to the inhabitants of the semi-arid region, in whom the adaptive reactions of the immune system are formed with their maximum preservation.

Keywords: immune system, factor analysis, phagocytosis, apoptosis, lymphoproliferation, subarctic region, semi-arid region.

Введение. Проживание человека в условиях разного климатического,

экологического и техногенного воздействия может привести к адаптационным функциональным и систематическим изменениям, в том числе иммунной системы, что в свою очередь вызывает истощение резервных возможностей организма, способствующее развитию хронической патологии, имеющей региональный характер [1, 6].

Субарктический и семиаридный регионы отличаются, в первую очередь, температурой воздуха, дневным и солнечным освещением, УФ-индексом и индексом качества воздуха, причем в субарктическом регионе температура в среднем ниже на 16 °С, чем в семиаридном регионе, а средних солнечных часов в семиаридном регионе на 3 ч

больше, чем в субарктическом регионе. УФ-индекс в семиаридном регионе в 2,5 раза в среднем выше. Индекс качества воздуха в субарктическом регионе (23) ниже, т.е. лучше, чем в семиаридном регионе (41), причем концентрация загрязняющих веществ, особенно твердых частиц (2,5 мкм и 10 мкм), в среднем в 25 раз выше в семиаридном регионе по сравнению с субарктическим [9, 12].

Оценка функций иммунной системы человека опирается на усовершенствование новых методов и важна для определения внутреннего взаимоотношения иммунологических параметров и механизмов их функционирования [11]. В настоящее время количествен-

ФГБУН ФИЦ комплексного изучения Арктики им. академика Н.П. Лаврова УрО РАН: **КАББАНИ Мохамад Сохиб** – н.с.; ассистент кафедры Северного (Арктического) федеральн. ун-та (САФУ) им. М.В. Ломоносова, sohibmsk@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-2330-7123, **ЩЁГОЛЕВА Любовь Станиславовна** – д.б.н., проф., зав. лаб., ORCID: 0000-0003-4900-4021, **ФИЛИППОВА Оксана Евгеньевна** – к.б.н., с.н.с., ORCID: 0000-0001-6117-0562. САФУ им. М. В. Ломоносова: **КАРЯКИНА Ольга Евгеньевна** – к.б.н., ORCID: 0000-0003-0781-0164, **КУНАВИН Михаил Алексеевич** – к.б.н., ORCID: 0000-0001-7948-1043.

ное определение иммунокомпетентных клеток, в том числе цитотоксических, Т-хелперных, В-лимфоцитов и естественных киллеров, микроскопическим или проточным цитофлуориметрическим методом дает хорошее представление о состоянии иммунного гомеостаза организма, нормальных диапазонах содержания клеток, а также считается важным показателем в норме и при патологии [2, 3].

Количество иммунных параметров и методов их определения расширяется год за годом, что усложняет процессы обоснования полученных результатов, механизмов воздействия в норме и при патологии, прогнозирования возможности развития экологически зависимых заболеваний, так как эти параметры часто вовлечены в сложные изменчивые иммунологические механизмы [5, 13]. Особенностью факторного анализа является то, что факторные нагрузки для каждой переменной внутри компонентов можно интерпретировать как меры корреляции между наблюдаемой переменной и лежащим в основе ненаблюдаемым компонентом. В иммунологических исследованиях факторный анализ может применяться для извлечения информации не только для изучения роли каждого параметра, но и роли основного механизма [5]. Поэтому комплексное изучение этих параметров является необходимым, чтобы построить общую картину, отражающую особенность иммунного статуса.

Целью нашей работы является оценка иммунного статуса с помощью факторного анализа у мужчин 20-60 лет, проживающих в субарктическом и семиаридном регионах.

Материалы и методы исследования. Обследованы 164 чел. в возрасте 20-60 лет, мужчины и женщины. В одной статье представить весь материал не представляется возможным, поэтому в данной работе ограничились сравнением двух групп одного пола и возраста, проживающих в кардинально разных климатогеографических регионах. Представлен анализ результатов обследования 63 мужчин в возрасте от 20-60 лет - 33 чел., проживающих в субарктическом регионе (г. Архангельск, Архангельская область РФ), и 30 чел., проживающих в семиаридном регионе (г. Алеппо, Сирия). Участие в обследовании было на добровольной основе, на момент забора венозной крови у обследуемых не было ни острых, ни хронических заболеваний, по заключению врача местной поликлиники. Первичный анализ

периферической венозной крови на иммунный статус жителей г. Алеппо (Сирия) проведен на месте в лаборатории биохимии Университета Алеппо. В периферической крови определено количество лейкоцитов в камере Горяева, лейкоцитарная формула в окрашенном мазке крови по Романовскому-Гимзе, а лимфоцитарная субпопуляция (CD3⁺, CD4⁺, CD5⁺, CD8⁺, CD10⁺, CD16⁺, CD20⁺, CD71⁺, CD95⁺, HLA-DR⁺) определена методом непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием моноклональных антител на препаратах лимфоцитов типа «высушенная капля» с применением пероксидазного конъюгата и окрашиванием раствором хромогена для анализа в иммерсионной микроскопии. Определенные показатели условно разделены на разные этапы иммунного ответа: 1) фагоцитоз (нейтрофилы, моноциты и эозинофилы), 2) врожденная клеточная реакция (естественные киллеры CD16), 3) пролиферация (CD10 и CD71), 4) дифференцировка (CD5 и CD3), 5) адаптивная клеточная реакция (CD4, CD8 и HLA-DR), 6) гуморальная реакция (CD20 и HLA-DR), 7) апоптоз (CD95).

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программ Microsoft Excel 2010 и SPSS 20.0 для Windows. Значимое количество факторных совокупностей для фактор-

ного анализа определяли с помощью статистического критерия Кайзера-Майера-Олкина (КМО). Приемлемость факторного анализа определяли критерием Бартлетта. Выделение факторов выполняли методом главных компонент. С целью максимизации коэффициентов корреляции в факторных совокупностях проводили вращение факторных нагрузок методом «Вари-макс». Для выявления вклада каждого этапа иммунной реакции в формировании иммунного ответа рассчитали весовое значение иммунологических показателей этапов с помощью коэффициента значения показателя (K_n), процента собственной дисперсии (σ_n) и суммарного процента дисперсии (σ), полученных по результатам факторного анализа, с использованием следующей формулы [4, 7]:

$$\omega = \frac{\sum_{n=1}^N \sigma_n K_n}{\sigma},$$

где ω - весовое значение показателя, X - концентрация показателя.

Процент вклада этапа равен: суммарное весовое значение всех показателей этапа умножено на 100 и разделено на суммарное весовое значение всех этапов.

Оценка достоверности различий для парных независимых выборок между группами проводилась с использованием критерия Манна-Уитни,

Таблица 1

Приемлемость и адекватность данных для проведения факторного анализа у мужчин 20-60 лет, проживающих в субарктическом и семиаридном регионах

		Субарктический	Семиаридный
Критерий Кайзера-Майера-Олкина (КМО)		0,744	0,659
Критерий сферичности Бартлетта	χ^2	340,522	256,782
	df	78	78
	P	< 0,001	< 0,001

Таблица 2

Объясненная совокупная дисперсия показателей иммунологического статуса мужчин 20-60 лет, проживающих в различных климатогеографических регионах

Регион проживания	Фактор	Собственное значение	% дисперсии	Суммарный %
Субарктический	1	5,58	42,93	42,93
	2	2,96	22,74	65,67
	3	1,26	9,66	75,32
Семиаридный	1	5,11	39,32	39,32
	2	1,94	14,93	54,25
	3	1,62	12,48	66,73
	4	1,48	11,38	78,11

Таблица 3

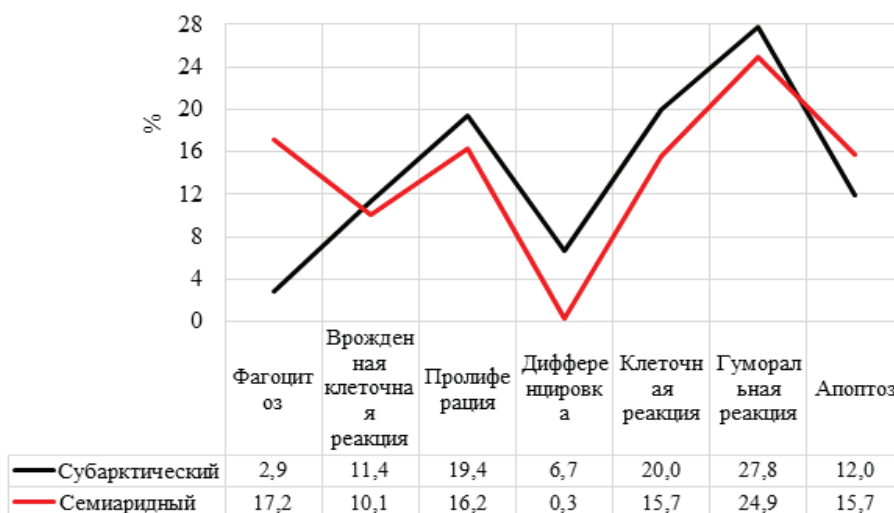
Структура факторных переменных и коэффициентные значения показателей иммунологического статуса у мужчин 20-60 лет, проживающих в семиаридном (1) и субарктическом (2) регионах

Показатель	Регион	Повернутая матрица компонентов				Коэффициент значений переменных			
		Фактор				Фактор			
		1	2	3	4	1	2	3	4
CD20 ⁺	1	0,94	0,18	-0,03	0,02	0,367	-0,035	-0,085	-0,09
	2	0,93	0,09	0,14		0,233	-0,004	-0,092	
CD71 ⁺	1	0,91	0,12	0,26	0,01	0,347	-0,090	0,071	-0,106
	2	0,93	0,04	0,19		0,221	-0,026	-0,046	
CD95 ⁺	1	0,86	0,11	0,08	0,24	0,319	-0,097	-0,039	0,051
	2	0,91	0,10	0,22		0,212	-0,01	-0,033	
CD3 ⁺	1	-0,01	0,90	0,08	-0,02	-0,123	0,425	-0,054	-0,122
	2	0,26	0,33	0,54		-0,037	0,041	0,289	
CD8 ⁺	1	0,16	0,87	0,21	0,20	-0,072	0,349	-0,011	-0,017
	2	-0,04	0,92	0,21		-0,069	0,286	0,044	
CD4 ⁺	1	0,32	0,85	0,22	0,22	-0,006	0,315	-0,015	-0,014
	2	0,05	0,90	0,02		-0,006	0,298	-0,104	
CD16 ⁺	1	0,53	0,58	0,03	0,28	0,120	0,173	-0,099	0,052
	2	0,88	0,06	0,29		0,189	-0,031	0,031	
CD10 ⁺	1	0,05	0,07	0,89	0,19	-0,055	-0,090	0,427	0,027
	2	0,20	0,90	0,05		0,028	0,290	-0,106	
CD5 ⁺	1	-0,03	0,16	0,89	0,01	-0,081	-0,016	0,433	-0,083
	2	0,07	0,82	0,16		-0,026	0,255	-0,001	
HLA-DR ⁺	1	0,28	0,18	0,69	0,04	0,054	-0,032	0,312	-0,078
	2	0,94	0,08	0,08		0,246	0,000	-0,134	
Эозинофилы	1	0,02	0,21	0,03	0,89	-0,101	-0,009	-0,083	0,506
	2	0,03	0,02	0,86		-0,156	-0,094	0,593	
Моноциты	1	0,26	0,05	0,29	0,79	0,018	-0,133	0,062	0,421
	2	0,44	0,12	0,55		0,014	-0,034	0,291	
Нейтрофилы	1	0,04	0,07	0,00	0,58	-0,042	-0,042	-0,058	0,336
	2	0,19	0,08	0,57		-0,058	-0,044	0,354	

При определении наиболее значимых факторов методом главных компонент было выделено 3 фактора в субарктическом регионе и 4 в семиаридном (табл. 2), эти факторы описывают 75,32% и 78,11% дисперсии параметров иммунологического статуса соответственно у мужчин, проживающих в этих регионах.

При определении показателей, входящих в состав каждого фактора (табл. 3), выявлено, что у мужчин в субарктическом климатическом регионе наибольшие нагрузки в составе первого фактора приходятся на показатели, отражающие активность гуморальной иммунной реакции (активированные лимфоциты (HLA-DR⁺) и В-лимфоциты (CD20⁺)), пролиферации и митоза лимфоцитов за счет повышения экспрессии рецепторов к трансферрину (CD71⁺), апоптоза лимфоцитов вследствие экспрессии маркера (CD95⁺), и врожденной иммунной реакции (естественные киллеры (CD16⁺)). В состав 2-го фактора входят показатели, отражающие активность клеточной иммунной реакции (цитотоксические Т-лимфоциты (CD8⁺), Т-хелперы (CD4⁺)), пролиферации лимфоцитов за счет экспрессии маркера предшественников лимфоцитов (CD10⁺) и дифференцировки общих Т- и В-1 лимфоцитов (CD5⁺). А в состав 3-го фактора входят клетки, отражающие уровень фагоцитоза (эозинофилы и по меньшей степени нейтрофилы, моноциты) и созревания лимфоцитов (CD3⁺).

Анализ показал, что у мужчин в семиаридном климатическом регионе наибольшие нагрузки в составе первого фактора приходятся на показатели гуморальной иммунной реакции, в основном В-лимфоциты (CD20⁺), процесса лимфопролиферации за счет рецептора трансферрина (CD71⁺) и процесса апоптоза (CD95⁺). В состав 2-го фактора входят маркеры, отражающие уровень дифференцировки и созревания, в основном CD3⁺, клеточной иммунной реакции (CD8⁺, CD4⁺) и в меньшей степени врожденной кле-



Процентный вклад этапов иммунного ответа у мужчин 20-60 лет, проживающих в субарктическом и семиаридном регионах

точной иммунной реакции (CD16⁺). В состав 3-го фактора входят маркеры, отражающие уровень лимфопротиферации, в основном (CD10⁺), дифференцировки и созревания за счет CD5⁺, и уровень активации иммунной реакции (HLA-DR⁺). А в состав 4-го фактора входят показатели фагоцитоза, в основном эозинофилы, моноциты и в меньшей степени нейтрофилы.

При определении процентного вклада разных этапов иммунного ответа с помощью коэффициентов оценки переменных выявлено (рисунок) существенное различие на этапах фагоцитоза, дифференцировки, клеточной реакции и апоптоза ($p < 0,01$), причем при субарктических условиях вклад фагоцитоза, а также апоптоза в формирование иммунного ответа практически в 6,0 раза и 1,3 раза, соответственно, ниже, чем у мужчин семиаридного региона, что, возможно, объяснимо снижением температуры воздуха и УФ-индекса [8,10]. Вклад процессов дифференцировки в 22,0 и клеточной приобретенной реакции в 1,3 раза превышает их вклад у мужчин семиаридного региона. Таким образом, можно полагать, что холодная погода, фотопериодика и дефицит УФ-излучения способствуют повышению активности дифференцировки Т-лимфоцитов, которая в свою очередь усилит клеточную приобретенную реакцию. Вклад процесса лимфопротиферации у мужчин субарктического региона в 1,6 раза превышает вклад процесса апоптоза, в отличие от мужчин семиаридного региона, у которых практически оба вклада одинаковые, что отражает отличительные особенности функционирования иммунной системы в зависимости от места проживания человека и может способствовать развитию вторичных экологически зависимых иммунных дисбалансов, проявляю-

щихся в том числе аутоиммунными заболеваниями, онкопатологией и др.

Кроме того, определение процентного вклада разных этапов иммунного ответа поможет в оценке иммунного статуса населения, а также будет полезным для прогнозирования возможных отклонений, проявляющихся развитием возможных патологий, которые могут появиться в будущем. В дополнение к вышесказанному мы предполагаем, что линия, представленная на рисунке, должна иметь эталонную форму, которую следует определять для оптимальной оценки и интерпретации иммунного статуса населения.

Работа выполнена в лаборатории физиологии иммунокомпетентных клеток Института физиологии природных адаптаций ФИЦ комплексного изучения Арктики им. академика Н.П. Лаверова УРО РАН в рамках Госзадания № 122011700267-5 «Физиологическая значимость особенностей иммунного гомеостаза, функциональной и рецепторной активности иммунокомпетентных клеток у людей в экстремальных меняющихся условиях среды с учетом профессионального статуса и социально-значимых заболеваний у жителей Приарктического региона».

Литература

1. Гудков А.Б., Попова О.Н., Лукманова Н.Б. Эколого-физиологическая характеристика климатических факторов Севера: обзор литературы // Экология человека. 2012. Т. 19, №1. С. 12-17. doi: 10.17816/humeco17513
2. Gudkov A.B., Popova O.N., Lukmanova N.B. Ecological-physiological characteristic of northern climatic factors literature review // Human Ecology. 2012. Vol. 19, N. 1. P. 12-17.
3. Основные и малые субпопуляции лимфоцитов крови и цереброспинальной жидкости при менингитах у детей / Жирков А.А., Алексеева Л.А., Железникова Г.Ф. [и др.] // Инфекция и иммунитет. 2021. Т. 11, №1. С. 111-122. doi: 10.15789/2220-7619-MAM-1255

Zhirkov A.A., Alekseeva L.A., Zheleznikova G.F., et al. Major and minor lymphocytes subpopulations in peripheral blood and cerebrospinal fluid of children with meningitis // Russian Journal of Infection and Immunity. 2021. Vol. 11, N. 1. P. 111-122.

3. Хайдуков С.В., Байдун Л.В. Современные подходы к оценке клеточной составляющей иммунного статуса // Медицинский алфавит. 2015. Т. 2, № 8. С. 44-51.

Khaidukov S.V., Baidun L.V. Modern approaches to assessing the cellular component of the immune status // Medical alphabet. 2015. Vol. 2, No. 8. P. 44-51.

4. De Vito R. et al. Multi-study factor analysis // Biometrics. 2019. T. 75, № 1. P. 337-346. DOI: 10.1111/biom.12974

5. Genser, Bernd, et al. "A guide to modern statistical analysis of immunological data" // BMC immunology. 2007. T. 8, №1. P. 1-15. <https://doi.org/10.1186/1471-2172-8-27>

6. Lucas, R.M., et al. Human health in relation to exposure to solar ultraviolet radiation under changing stratospheric ozone and climate // Photochemical & Photobiological Sciences. 2019. T.18, №3. P. 641-680. DOI: 10.1039/c8pp90060d

7. Maqbool S., Zameer M.N. Corporate social responsibility and financial performance: An empirical analysis of Indian banks // Future Business Journal. 2018. T. 4, № 1. P. 84-93.

8. Mikerov A.N. et al. Impact of ozone exposure on the phagocytic activity of human surfactant protein A (SP-A) and SP-A variants // American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology. 2008. 294. № 1. P. 121-30.

9. Plume Labs. URL: <https://air.plumelabs.com/> (accessed 19 October 2022)

10. Polezhaeva T. et al. Effect of In Vitro Cold Exposure on Phagocytic Activity of Human Peripheral Blood Neutrophils // Bulletin of Experimental Biology & Medicine. 2015. T. 159, № 1. P. 142-5. <https://doi.org/10.1007/s10517-015-2910-0>

11. van Wijk F. et al. Immune monitoring and treatment in immune-mediated inflammatory diseases // Nature Communications. 2022. T. 13, № 1. article №. 3245. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30891-7>

12. Weather Atlas. URL: <https://www.weather-atlas.com/> (accessed 19 October 2022)

13. Wilson, Christopher M., et al. Challenges and opportunities in the statistical analysis of multiplex immunofluorescence data // Cancers. 2021. -T. 13, № 12. article №. 3031. DOI: 10.3390/cancers13123031