

УДК 612.017.1(470.1)

ОСОБЕННОСТИ ПРОЦЕССОВ АПОПТОЗА ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК КРОВИ У ЖИТЕЛЕЙ АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ И НЕНЕЦКОГО АВТОНОМНОГО ОКРУГА

© 2009 О.А. Ставинская, В.П. Репина, А.В. Полетаева, Л.К. Добродеева
Институт природных адаптаций УрО РАН, Архангельск
Статья получена 07.10.2009 г.

Проведено обследование 115 человек в возрасте от 25 до 60 лет, родившихся и проживающих на территории Ненецкого автономного округа (НАО) в сравнение с лицами, проживающими в более благоприятных климатических условиях на территории Архангельской области. Выявлено, что у ненцев выше активизация апоптоза лимфоцитов и моноцитов периферической крови с ингибированием апоптоза нейтрофилов. Заметное снижение концентрации TNF- α у жителей Заполярья при увеличении содержания больших лимфоцитов и лимфоцитов фенотипа CD95+ может свидетельствовать об активизации апоптоз-индуцирующих систем транскрипционных факторов AP-1 и NF- κ B, Rel.

Ключевые слова: *апоптоз, лимфоцит, моноцит, нейтрофил, цитокины*

Климатические условия жизни на Севере относятся к дискомфортным. Среднегодовая температура ниже 0°C, период со средней температурой -10°C составляет более 90 дней в году, продолжительность периода со средней суточной температурой выше +15°C составляет 15-35 дней. Постоянный приток влаги с окружающих морей и относительно низкая среднегодовая температура воздуха обуславливают очень высокую степень влажности. В связи с этим регистрируются перепады содержания кислорода в атмосфере с общей тенденцией относительно низких его концентраций. Регион относится к первому светоклиматическому поясу, коэффициент естественной освещенности снижен более чем на 20% [1, 2]. Специфическим влиянием климатических факторов для высоких широт является воздействие на иммунную систему напряженного режима иономангнитной обстановки [4]. Сравнение результатов иммунологического обследования населения НАО корректно не только с позиций жесткости климатических условий проживания, но и с учетом реальности последствий ядерных испытаний на полигоне Новая Земля [3, 6]. Для региона не характерна лейкопения, напротив, значительно чаще регистрируется лимфоцитоз (в 31,45% случаев). Уровни содержания активированных Т-лимфоцитов довольно высоки 21-55%, более всего это касается CD25+, CD71+, в меньшей степени - концентраций HLADR. Имеются данные о более

высоких концентрациях IgA и активизации лимфолиферативных процессов [2]. Однако данных по апоптозу иммунокомпетентных клеток крови у жителей Заполярья фактически нет. Известно только, что под влиянием высоких уровней кортизола снижается содержание CD16 и CD95 и повышаются концентрации провоспалительных цитокинов IL-1, TNF- α , IFN- γ [1].

Материалы и методы. Проведено обследование 115 человек в возрасте от 25 до 60 лет, родившихся и проживающих на территории НАО. В качестве группы сравнения обследовано 100 практически здоровых человек, родившихся и проживающих на территории Архангельской области. Забор крови производился в утренние часы натощак. В мазках крови окрашенных по Романовскому-Гимзе определяли моноцитогранулу, лимфоцитогранулу и нейтрогранулу по Григоровой О.П., 1958. Для характеристики апоптоза моноцитов подсчитывали процент полиморфноядерных клеток, лимфоцитов - процент крупных клеток, нейтрофилов - процент клеток с пятью и более сегментами ядра. Определение концентрации цитокинов IL-6, IL-10 и TNF α в сыворотке крови проводили с помощью иммуноферментного анализатора «Evolis» («Seramun Diagnostica», Германия). Содержание фенотипов лимфоцитов определяли методом двойной пероксидазной метки с использованием моноклональных антител (НПЦ «МедБиоСпектр», Россия). Результаты исследования обработаны с использованием пакета прикладных программ «SPSS 11.5» (США). Тип исследования ретроспективный, выборки случайные, одномоментные. Генеральная совокупность - жители Севера Европейской территории России. Проведено определение границ нормального распределения количественных показателей

Ставинская Ольга Александровна, кандидат биологических наук, научный сотрудник. E-mail: olgastav@land.ru

Репина Вероника Павловна, кандидат биологических наук, научный сотрудник

Полетаева Анна Васильевна, аспирантка

Добродеева Лилия Константиновна, доктор медицинских наук, профессор

при помощи критерия Шапиро-Уилка. Достоверность различий между группами оценивали с помощью параметрического t-критерия Стьюдента для независимых выборок и непараметрического критерия Уилкоксона.

Результаты исследования и обсуждение.

Для иммунного статуса обследованных коренных жителей Заполярья характерно увеличение общего содержания лейкоцитов по сравнению с лицами, проживающими в более благоприятных климатических условиях Архангельской области (с $5,39 \pm 0,26$ до $6,71 \pm 0,19 \cdot 10^9$ кл/л, $p=0,01$). Моноцитограмма отражает активизацию процессов апоптоза моноцитов

(рис. 1) с увеличением удельного веса полиморфноядерных клеток до $35,48 \pm 0,99\%$ (против $29,45 \pm 1,12\%$).

Подобное усиление активности апоптоза выявлено относительно лимфоцитов (рис. 2): нарастает содержание больших лимфоцитов с $10,41 \pm 0,65$ до $15,99 \pm 0,76\%$. Отмечается увеличение количества людей с избыточной концентрацией больших лимфоцитов до $56,95 \pm 0,49\%$.

Обратная картина наблюдается в составе нейтрограммы, где уменьшается процент клеток с пятью и более сегментами ядра с $6,02 \pm 0,22$ до $4,32 \pm 0,31\%$ (рис. 3).

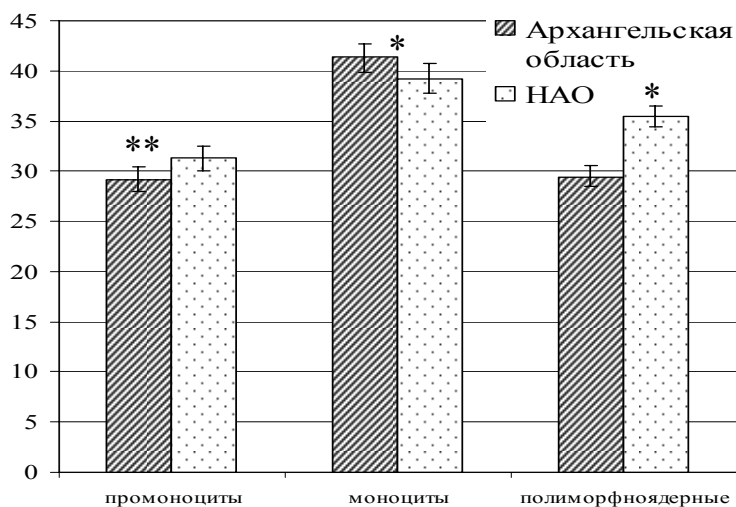


Рис. 1. Моноцитограмма периферической крови у жителей Архангельской области и Ненецкого автономного округа

Примечание: по горизонтали – этапы развития моноцита; по вертикали – концентрация клеток в %; * $p<0,01$, ** $p<0,001$ по отношению к жителям Архангельской области

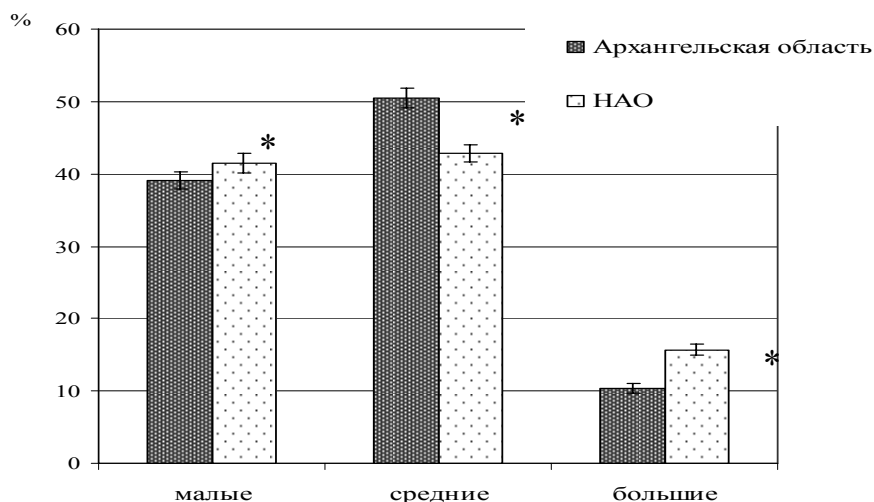


Рис. 2. Лимфоцитограмма периферической крови у жителей Архангельской области и Ненецкого автономного округа

Примечание: по горизонтали – этапы развития лимфоцита; по вертикали – концентрация клеток в %; * $p<0,001$ по отношению к жителям Архангельской области

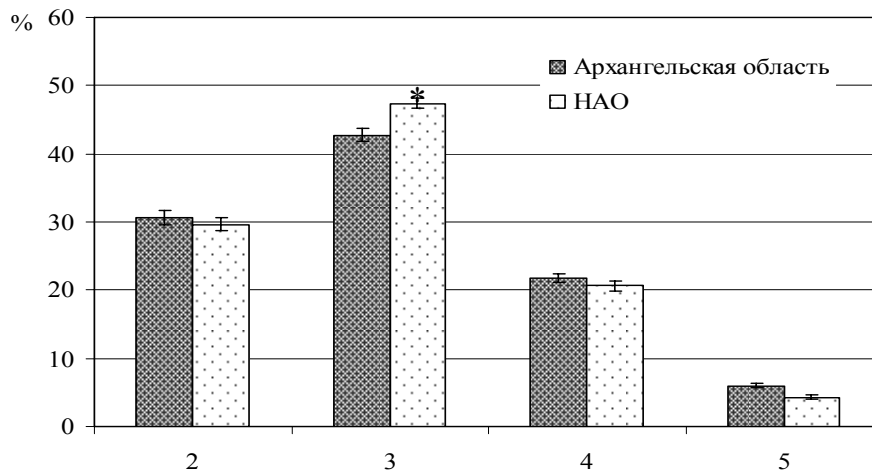


Рис. 3. Нейтрограмма периферической крови у жителей Архангельской области и Ненецкого автономного округа

Примечание: по горизонтали – число сегментов ядра; по вертикали – концентрация клеток в %; * $p < 0.01$ по отношению к жителям Архангельской области

Уровни апоптоза лимфоцитов по содержанию CD95+ имеют тенденцию к повышению с $0,48 \pm 0,02$ до $0,59 \pm 0,03 \times 10^9$ кл/л (рис. 4), однако все же остаются ниже показателей у жителей более благоприятных климатических зон. На этом фоне в 1,75 раза увеличивается лимфопролиферация по содержанию CD10+ (с $0,37 \pm 0,02$ до $0,65 \pm 0,04 \times 10^9$ кл/л) и концентрация активированных форм лимфоцитов

CD25+, CD71+, HLADR+ ($p = 0,01$). Возможно, лимфопролиферативные процессы обусловлены тем, что хроническое облучение малыми дозами укорачивает жизненный цикл лимфоцитов и в значительной степени меняет рециркуляцию лимфоцитов в периферических лимфоидных органах [1]. В соответствии с активизацией лимфопролиферации повышается и уровень апоптоза лимфоцитов.

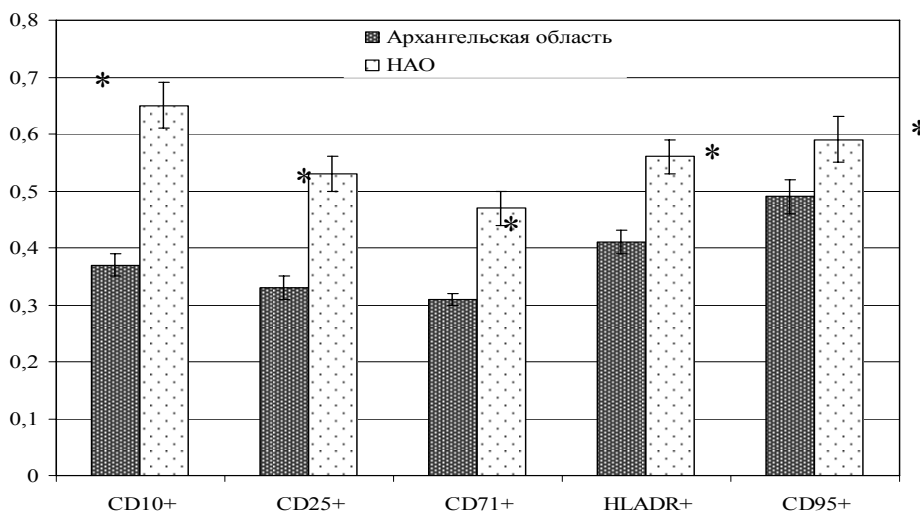


Рис. 4. Содержание фенотипов лимфоцитов в периферической крови у жителей Архангельской области и Ненецкого автономного округа

Примечание: по горизонтали – фенотипы лимфоцитов; по вертикали – концентрация лимфоцитов в кл/л; * $p < 0.001$ по отношению к жителям Архангельской области

Выявлено снижение содержания провоспалительных цитокинов в периферической крови у коренных жителей НАО по сравнению с таковым у лиц, проживающих в Архангельской области. Концентрации IL-6 ниже в 2,4 раза с $24,901 \pm 2,65$ до $10,51 \pm 1,41$ пг/мл, TNF α – в 1,8 раза с $15,32 \pm 1,68$ до $8,52 \pm 0,81$ пг/мл ($p = 0,001$).

Концентрации IL-10 у ненцев также ниже по сравнению с таковой у жителей Архангельской области ($3,29 \pm 0,48$ и $5,24 \pm 0,46$ пг/мл). Можно предположить, что апоптоз лимфоцитов происходит не по механизму, вызванному лигандом FAS (APO-1) и фактором некроза опухолей (TNF α), а по альтернативному пути [5].

Итак, установлены противоположные реактивные сдвиги уровней пролиферации и апоптоза лимфоцитов и моноцитов, с одной стороны, и нейтрофилов, с другой. Снижение активности апоптоза нейтрофильных гранулоцитов у коренных жителей Заполярья объясняется низким уровнем пролиферации этих клеток: ниже содержание палочкоядерных и сегментоядерных форм. Более высокое содержание лейкоцитов в крови у жителей Заполярья обусловливается повышением содержания лимфоцитов. Повышение концентрации лимфоцитов происходит на фоне лимфопрлиферации; одновременно увеличивается активность апоптоза лимфоцитов, в качестве регуляторного механизма сохранения гомеостаза. Подобная закономерность регистрируется и жителей Заполярья, и у населения более благоприятных климатических зон Севера. Однако у жителей Заполярья указанные реакции более резко выражены. Увеличение концентрация больших лимфоцитов и лимфоцитов фенотипа CD95+ при значительном снижении содержания TNF α может свидетельствовать об активизации апоптоз-индуцирующих систем транскрипционных факторов AP-1 и NF- κ B, Rel. Таким образом, синхронное изменение активности пролиферации и апоптоза лейкоцитов регулирует

адаптивный состав циркулирующего пула клеток крови.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. *Добродеева, Л.К.* Иммунологическая реактивность, состояние здоровья населения Архангельской области / *Л.К. Добродеева, Л.П. Жилина.* – Екатеринбург: УрО РАН, 2004. – 228 с.
2. *Добродеева, Л.К.* Иммунологическое районирование Архангельской области / *Л.К. Добродеева.* – Архангельск: Март, 1997. – 68 с.
3. *Добродеева, Л.К.* Медико-биологические показатели здоровья населения жителей территории, прилегающей к ядерному полигону Новая Земля / *Л.К. Добродеева, Т.С. Подъякова, А.В. Ткачев* // Уралатом: наука, промышленность, жизнь: 3-й Междунар. симп. – Екатеринбург, 1995. – С. 146-148.
4. *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.
5. *Лушников, Е.Ф.* Гибель клетки (апоптоз) / *Е.Ф. Лушников, А.Ю. Абросимов.* – М.: Медицина, 2001. – 192 с.
6. *Шубик, В.М.* Ядерные взрывы на Новой Земле. – СПб, 1998. – 183 с.

FEATURES OF APOPTOSIS PROCESSES AT IMMUNOCOMPETENT BLOOD CELLS AT INHABITANTS OF ARKHANGELSK OBLAST AND NENETS AUTONOMOUS REGION

© 2009 O.A. Stavinskaya, V.P. Repina, A.V. Poletaeva, L.K. Dobrodeeva
Institute of Environmental Physiology UB RAS, Arkhangelsk
Article is received 2009/10/07

Inspection of 115 patients in the age from 25 till 60 years born and living in territory of Nenets autonomous region (NAR) in comparison with patients, living in more favorable climatic conditions in territory of Arkhangelsk oblast is lead. It is revealed, that at nenets is higher activization of lumphocytes and monocytes of peripheral blood apoptosis with inhibition of neutrophils apoptosis. Appreciable decrease in concentration TNF α at Zapolyarie inhabitants with increase in the content of great lymphocytes and lymphocytes of phenotype CD95 + can testify to activization of apoptosis-inducing systems of transcription factors AP-1 α and NF- κ B, Rel.

Key words: *apoptosis, lymphocyte, monocyte, neutrophil, cytokines*