

Читать
онлайн
Read
online

Хрипач Л.В., Князева Т.Д., Маковецкая А.К., Загайнова А.В.

Сезонные изменения показателей секреторного иммунитета в слюне коренных и пришлых жителей Арктической зоны Якутии

ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью»
Федерального медико-биологического агентства, 119121, Москва, Россия

Введение. Сочетание экстремального климата с интенсивными миграционными процессами создаёт благоприятные условия для распространения в Арктической зоне Российской Федерации инфекционных болезней.

Цель исследования – сравнительный анализ показателей иммунитета в пробах слюны коренных и пришлых жителей Арктической зоны Якутии с учётом влияния сезонных факторов.

Материалы и методы. Пробы смешанной слюны коренных ($n = 212$) и пришлых ($n = 120$) жителей мужского пола из посёлков Чокурдах и Тикси отбирали четырьмя партиями, соответствующими сезонному переходу от лета до начала зимы. Содержание в слюне секреторного IgA (sIgA) и цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-8 и ИЛ-6 определяли с помощью иммуоферментного анализа. Для обработки результатов использовали многофакторный дисперсионный анализ (Main Effects ANOVA).

Результаты. Не найдено возрастных изменений изученных показателей. При переходе от лета к зиме наблюдалось снижение содержания sIgA, ИЛ-1 β и ИЛ-8 в слюне обследованных лиц (p от 0,001 до $1,6 \cdot 10^{-7}$). Скорость сезонных изменений у коренных и пришлых жителей не различалась. У жителей посёлка Чокурдах (200 км от моря) содержание в слюне ИЛ-6 было выше ($F(1,139) = 9,202; p = 0,003$), а содержание sIgA ниже ($F(1,324) = 3,560; p = 0,060$), чем у жителей прибрежного посёлка Тикси. Сравнение индексов массы тела обследованных лиц (медианы 24,3 в Чокурдах и 26,2 в Тикси; $p = 0,0005$) подтверждает, что это может быть результатом различий в физической активности жителей из-за почти двукратного увеличения скорости ветра и количества дней с осадками в Тикси.

Ограничения исследования. Выбранный период мониторинга, включавший только начало зимы, мог повлиять на отсутствие ожидаемых различий между коренными (эволюционно адаптированными) и пришлыми жителями.

Заключение. Оценка показателей иммунитета в пробах слюны является простым и информативным подходом при изучении механизмов адаптации организма человека к экстремальным климатическим условиям.

Ключевые слова: Арктическая зона; коренные и пришлые жители; смешанная слюна; секреторный IgA; цитокины; ИЛ-1 β ; ИЛ-6; ИЛ-8; сезонные изменения

Соблюдение этических стандартов. Организация обследования населения и бланки информированного согласия на отбор биопроб согласованы с локальным этическим комитетом Медицинского института РУДН, протокол № 31 от 23.06.2021 г.

Для цитирования: Хрипач Л.В., Князева Т.Д., Маковецкая А.К., Загайнова А.В. Сезонные изменения показателей секреторного иммунитета в слюне коренных и пришлых жителей Арктической зоны Якутии. *Гигиена и санитария*. 2023; 102(10): 1048–1055. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-10-1048-1055>
<https://elibrary.ru/mjqrja>

Для корреспонденции: Хрипач Людмила Васильевна, доктор биол. наук, вед. науч. сотр. отд. профилактической токсикологии и медико-биологических исследований ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, 119121, Москва. E-mail: LKhripach@cspmz.ru

Участие авторов: Хрипач Л.В. – концепция и дизайн исследования, иммуоферментный анализ (ИЛ-1 β), математическая обработка результатов, написание текста статьи; Князева Т.Д. – иммуоферментный анализ (ИЛ-6, ИЛ-8); Маковецкая А.К. – иммуоферментный анализ (sIgA); Загайнова А.В. – концепция и дизайн исследования, организация банка биопроб. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование проведено в рамках выполнения Госзадания ФГБУ «ЦСП» ФМБА России.

Поступила: 30.06.2023 / Принята к печати: 26.09.2023 / Опубликована: 20.11.2023

Ludmila V. Khripach, Tatiana D. Knyazeva, Anna K. Makovetskaya, Anzhelika V. Zagaynova

Seasonal changes in secretory immunity indices in saliva in indigenous and alien inhabitants of the Yakutia Arctic zone

Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of the FMBA, Moscow, 119121, Russian Federation

Introduction. The combination of extreme climate with intensive migration processes creates favourable conditions for the spread of infectious diseases in the Arctic zone of the Russian Federation.

The purpose of the study: comparative analysis of immunity indicators in saliva samples of indigenous and alien residents of Yakutia Arctic zone, taking into account the influence of seasonal factors.

Materials and methods. Samples of mixed saliva of indigenous ($n=212$) and alien ($n=120$) male residents from Chokurdakh and Tiksi settlements were taken in 4 batches corresponding to the seasonal transition from summer to early winter. Levels of secretory IgA (sIgA) and cytokines IL-1 β , IL-8 and IL-6 in saliva were determined by ELISA. Main Effects ANOVA was used for the data analysis.

Results. No significant age-related changes of the indicators were found. During the transition from summer to winter, there was a decrease in sIgA, IL-1 β , and IL-8 levels in saliva of the examined persons (p from 0.001 to $1.6 \cdot 10^{-7}$). Rate of seasonal changes did not differ between indigenous and alien inhabitants. IL-6 level in saliva of Chokurdakh residents (200 km from the sea) was higher ($F(1,139)=9,202; p=0.003$) and sIgA level was lower ($F(1,324)=3,560; p=0.060$) than corresponding levels in residents of coastal settlement Tiksi. Comparison of the body mass indices (medians 24.3 in Chokurdakh and 26.2 in Tiksi, $p=0.0005$) confirms that it may be the result of inequality in physical activity of residents due to almost 2-fold increase in wind speed and precipitation in Tiksi.

Limitations. Monitoring period till the beginning of winter, and not later, could predetermine the absence of the expected differences between indigenous (evolutionarily adapted) and alien residents.

Conclusion. Evaluation of immunity indicators in saliva samples is a simple and informative approach to study mechanisms of human adaptation to extreme climatic conditions.

Keywords: The Arctic; indigenous and alien inhabitants; mixed saliva; sIgA; cytokines; IL-1 β ; IL-6; IL-8; seasonal changes

Compliance with ethical standards: Management of depersonalized population survey and the forms of informed consent for biosampling were agreed with the Local Ethics Committee), Protocol No. 31 of 23/06/2021.

For citation: Khripach L.V., Knyazeva T.D., Makovetskaya A.K., Zagaynova A.V. Seasonal changes in secretory immunity indices in saliva in indigenous and alien inhabitants of the Yakutia Arctic zone. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2023; 102(10): 1048–1055. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-10-1048-1055> <https://elibrary.ru/mjqppja> (In Russ.)

For correspondence: Ludmila V. Khripach, MD, PhD, DSci., leading researcher of the Department of Preventive Toxicology and Biomedical Research, Centre for Strategic Planning of FMBA of Russia, Moscow, 119121, Russian Federation. E-mail: LKhripach@cspmrz.ru

Information about authors:

Khripach L.V., <https://orcid.org/0000-0003-0170-3085> Knyazeva T.D., <https://orcid.org/0000-0001-5279-5018>
Makovetskaya A.K., <https://orcid.org/0000-0002-4652-1755> Zagaynova A.V., <https://orcid.org/0000-0003-4772-9686>

Contributions: Khripach L.V. – research concept and design, enzyme immunoassay (IL-1 β), statistical analysis, writing text; Zagaynova A.V. – research concept and design, organization of biosample bank; Knyazeva T.D. – enzyme immunoassay (IL-6, IL-8); Makovetskaya A.K. – enzyme immunoassay (sIgA). All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received: June 30, 2023 / Accepted: September 26, 2023 / Published: November 20, 2023

Введение

Согласно основным документам стратегического планирования развития Арктической зоны Российской Федерации («Об основах государственной политики Российской Федерации в Арктике на период до 2035 года»¹, «О стратегии развития Арктической зоны Российской Федерации и обеспечения национальной безопасности на период до 2035 года»²), обеспечение охраны здоровья населения арктических регионов рассматривается как один из важнейших стратегических приоритетов, определяющих перспективу их развития.

Площадь арктических территорий Республики Саха (Якутия) составляет 1 608 795 км², что почти в три раза больше площади Франции. На 1 января 2020 г. на этой обширной территории проживали всего 67 652 человека [1]. Несмотря на низкую плотность населения, сочетание экстремального климата с интенсивными миграционными процессами – как внешними, так и традиционными внутренними – создаёт благоприятные условия для распространения в Арктической зоне Якутии инфекционных болезней [2–4].

Известно, что снижение температуры воздуха при переходе от лета к зиме является одним из факторов, достоверно увеличивающих частоту заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) в странах с умеренным климатом [5–8]. По данным проекта PHEWE (The Assessment and Prevention of Acute Health Effects of Weather Conditions in Europe), объединяющего в одну базу 15 европейских городов с общим населением около 30 млн человек, снижение минимальной ощущаемой температуры воздуха в зимний период на один градус приводит к увеличению смертности населения от болезней органов дыхания на 3,6% (ДИ 3,22–3,99) [5]. Рис. 1 из статьи [8] наглядно демонстрирует взаимоотношения между холодным фактором и сезонной заболеваемостью острыми респираторными вирусными инфекциями на примере населения Москвы: снижение температуры воздуха активно двигает популяцию в область большей вероятности выхода за эпидемический порог ($R = -0,78$), но внутри этой области возникновение эпидемий уже не связано напрямую с температурой окружающей среды, а зависит, по-видимому, от циркулирующих в популяции штаммов патогенной микрофлоры и от способности иммунной системы человека сдерживать их распространение.

Интересно, что экспериментальные данные по сезонным изменениям содержания наиболее частых возбудителей ОРВИ в слизистых оболочках носоглотки человека достаточно противоречивы. Например, по данным базы Common Cold Project (около 1500 тыс. человек), вероятность обнаружения потенциальных возбудителей ОРВИ в носоглотке у

здоровых взрослых англичан оказалась максимальной в летний сезон, а вероятность заболеть ОРВИ – максимальной в зимний [9]. По данным базы университетской клиники в немецком городе Майнц (3040 записей), содержание вирусов гриппа А, респираторно-синцитиальных и аденовирусов в носоглотке госпитализированных детей с ОРВИ увеличивалось в зимнее время в 5–10 раз [6]. В то же время авторы, изучавшие сезонные изменения состояния иммунитета человека, практически единодушно отмечают, что в зимнее время по сравнению с летним наблюдается снижение сопротивляемости иммунной системы. Падает содержание в крови лимфоцитов, снижаются уровни экспрессии генов, кодирующих белки циркадного ритма и рецептора глюкокортикоидов; напротив, увеличивается содержание нейтрофилов, С-реактивного белка, уровни экспрессии рецепторов к провоспалительным медиаторам – простагландинам, лейкотриенам и оксоейкозаноидам [10–12].

В условиях Арктики перепад между температурой воздуха в летнее и зимнее время может достигать 80 °С, а в комплекс сезонных природных факторов входят также сильные ветры, геомагнитные возмущения, контрастная фотопериодика с полярной ночью и недостаточностью ультрафиолета в зимнее время и т. д. Как показывают многочисленные научные исследования, коренные и пришлые

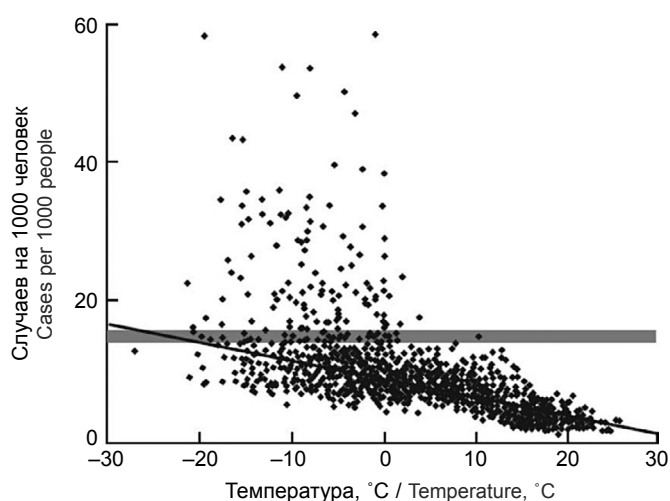


Рис. 1. Зависимость числа случаев острых респираторных вирусных инфекций на 1000 чел. от дневной температуры воздуха в Москве. Использовались архивные данные за период с 1959 по 1989 г. с недельным усреднением. Серой линией показан эпидемический порог [8].

Fig. 1. Dependence of the number of cases of acute respiratory infections per 1000 people. from the daytime air temperature in Moscow. Archival data for the period from 1959 to 1989 with weekly averaging were used. Gray line shows the epidemic threshold [8].

¹ Утв. Указом Президента Российской Федерации № 164 от 5 марта 2020 г.

² Утв. Указом Президента Российской Федерации № 645 от 26 октября 2020 г.

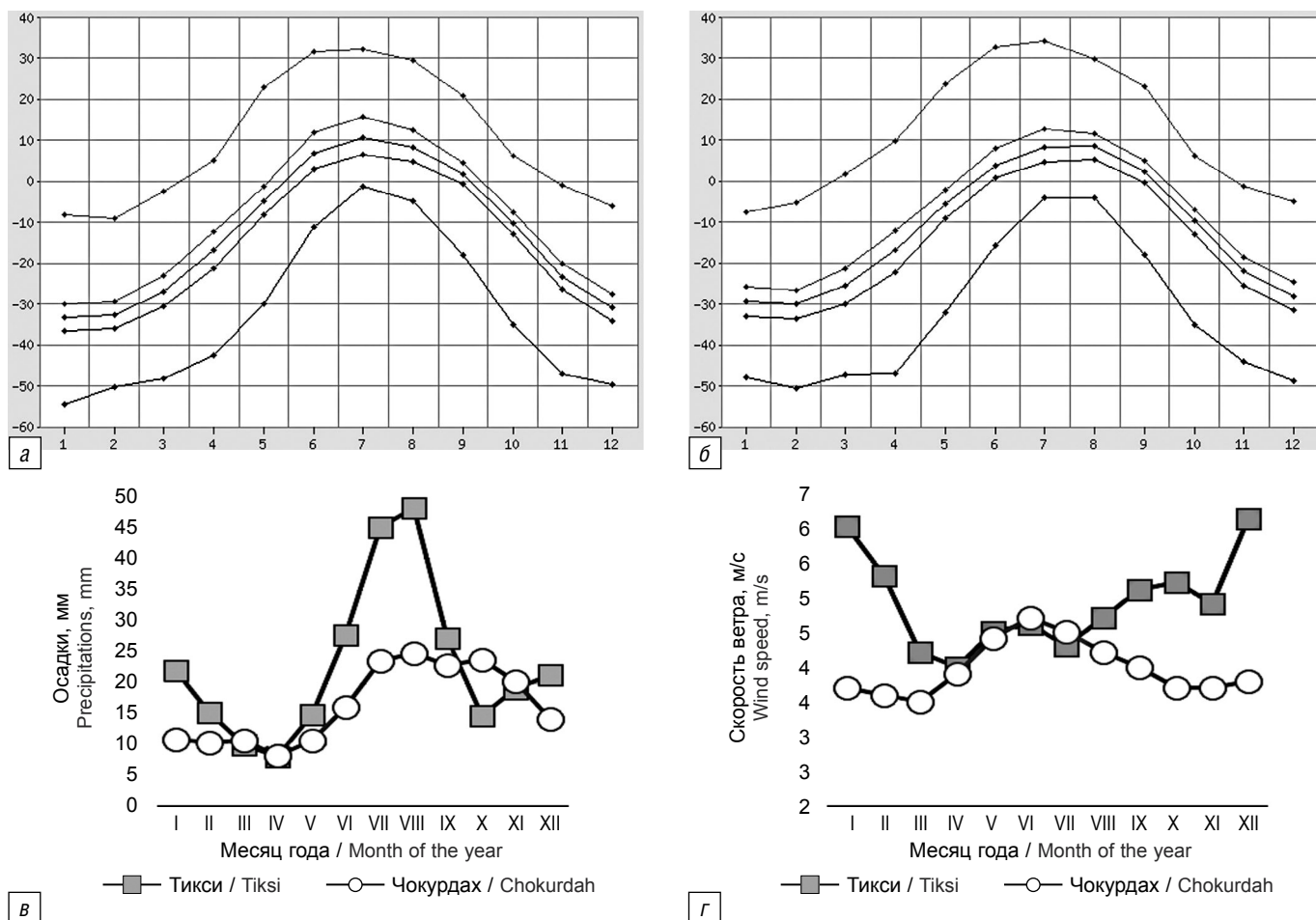


Рис. 2. Климатические условия проживания в посёлках Чокурдах и Тикси по архивным данным сайта <https://www.pogodaiklimat.ru>. Среднемесячная температура воздуха (кривые сверху вниз – абсолютный максимум, средний максимум, среднее значение, средний минимум, абсолютный минимум) в посёлке Чокурдах (а) и Тикси (б). Среднемесячные нормы выпадения осадков (в) и скорости ветра (г) с января по декабрь в посёлках Чокурдах и Тикси.

Fig. 2. Climatic conditions in Chokurdakh and Tiksi settlements according to archived data of the site <https://www.pogodaiklimat.ru>. Average monthly air temperature from January to December (lines from top to bottom – absolute maximum, average maximum, average value, average minimum, absolute minimum) in Chokurdakh (a) and Tiksi (б). Average monthly precipitation (в) and wind speed (г) from January to December in Chokurdakh compared to Tiksi.

жители Арктики существенно различаются по способности адаптироваться к местному экстремальному климату, в том числе к его резким сезонным изменениям [13–15]. Повышенную устойчивость коренных народов Севера к низким температурам связывают с направленным действием эволюционного отбора в процессах адаптации *Homo sapiens* к климатическим условиям северных стран, которая началась 30–40 тыс. лет назад и сопровождалась постепенным повышением частот «выгодных» и снижением частот «невыгодных» аллелей для тех генов, которые имеют отношение к процессам теплообмена (в частности, к энергетическому метаболизму, обмену липидов и тонуусу мышц кровеносных сосудов) [16–19].

Цель исследования – сравнительный анализ показателей секреторного иммунитета в пробах слюны коренного и пришлого населения Арктической зоны Якутии с учётом влияния сезонных факторов при переходе от лета к зиме.

Локальная иммунная система полости рта играет роль входных ворот и первой линии защиты от воздушно-капельной патогенной инфекции. В слюне широко представлены различные звенья противомикробной иммунной защиты: высокое содержание секреторного IgA (разновидности IgA, устойчивой к протеазам); десятикратные по сравнению с плазмой крови концентрации противомикробных провоспалительных цитокинов ИЛ-1α, ИЛ-β и ИЛ-8; высокое содер-

жание взвешенных нейтрофилов, обеспечивающих фагоцитоз микробных клеток и активную секрецию лизосомальных ферментов; двусторонние кооперативные связи с иммунными клетками *lamina propria* [20–25].

Представленные данные получены при проведении многопараметрического обследования жителей Арктической зоны Якутии в рамках выполнения НИР Госзадания ФГБУ «ЦСП» ФМБА России «Стратегическое планирование, обоснование новых критических технологий и проектов в сфере здоровьесбережения населения и экологии человека с учётом задач социально-экономического и научно-технологического развития Арктической зоны Российской Федерации». Ранее опубликован другой фрагмент этого исследования, посвящённый сравнительному анализу показателей окислительного стресса в пробах крови коренных и пришлых жителей данного региона [26].

Материалы и методы

Организация обследования на территории Якутии с отбором и транспортировкой биологических образцов в Москву, в том числе проб слюны, выполнена внешними исполнителями НИР и соответствовала установленным требованиям, включая заполнение бланка информированного согласия обследуемых лиц на участие в исследовании

Таблица 1 / Table 1

График отбора проб слюны у пришлых и коренных жителей посёлков Чокурдах и Тикси
Schedule of saliva sampling from newcomers and natives in Chokurdakh and Tiksi settlements

Этап / Stage	Партия проб / Batch of samples	Всего человек / Total of persons	Место проживания / Place of residence		Пришлые и коренные жители / Alien / indigenous residents	
			Чокурдах / Chokurdakh	Тикси / Tiksi	пришлые / alien	коренные / indigenous
1	Лето / summer	99	49	50	25	74
1a	Конец лета / end of summer	27	27	0	7	20
2	Осень / autumn	106	72	34	35	71
3	Начало зимы / early winter	100	100	0	53	47
Всего / Total		332	248	84	120	212

(заключение Комитета по этике Медицинского института РУДН № 31 от 23.06.2021 г.).

Пробы свободно вытекающей смешанной слюны отобраны у 332 человек мужского пола в возрасте от 17 до 78 лет (медиана – 34 года; Q₁ – 27; Q₃ – 44), проживающих в Арктической зоне Якутии в посёлках городского типа Чокурдах и Тикси. Посёлок Чокурдах (70°37'09" с.ш., 147°54'08" в.д.) с численностью населения около 2 тыс. человек расположен в устье реки Индигирки, на расстоянии около 200 км от побережья Восточно-Сибирского моря. Посёлок Тикси (71°38'12" с.ш., 128°52'04" в.д.), самый северный порт России с численностью населения около 4 тыс. человек, расположен на берегу одноимённой бухты моря Лаптевых.

Расстояние между посёлками по прямой составляет 690 км. Климатические условия проживания в этих населённых пунктах сходны по значениям среднемесячных температур воздуха (рис. 2, а, б), но расположенный на побережье посёлок Тикси в большей степени подвержен влиянию сильных ветров и выпадению осадков (рис. 2, в, г). В частности,

в Тикси скорость ветра в зимние месяцы примерно в 1,5 раза выше, чем в Чокурдах, а метели бывают в среднем 115 дней в году, в то время как в Чокурдах – 69.

Пробы слюны отбирали несколькими партиями, соответствующими сезонному переходу от лета (этап 1, средняя температура плюс 8–10 °С) до начала зимы (этап 3, средняя температура минус 23 °С). График отбора проб с указанием места проживания и соотношения коренных и пришлых жителей на каждом из этапов приведён в табл. 1.

Отобранные пробы доставляли в Москву в замороженном виде. В бесклеточной слюнной жидкости, полученной путём центрифугирования размороженных проб, методом иммуноферментного анализа с использованием тест-наборов ЗАО «Вектор-Бест» определяли содержание секреторного иммуноглобулина А (sIgA) и основных цитокинов – интерлейкинов ИЛ-1β, ИЛ-8 и ИЛ-6. Содержание sIgA, ИЛ-1β и ИЛ-8 определяли во всех отобранных пробах, содержание ИЛ-6 – в пробах этапов 1, 1а и части проб этапа 2.

Таблица 2 / Table 2

Основные характеристики распределений показателей иммунитета в пробах слюны обследованных лиц
Main characteristics of the distributions of local immunity indicators in saliva samples in the examined persons

Показатель / Indicator	Valid, n	Mean	Mediane	Min	Max	Q ₁	Q ₃	SD	SE
sIgA, mkg/mL	332	306	224	0	1820	122	390	269	15
IL-1β, pg/mL	332	555	266	0	4900	98	633	794	44
IL-8, pg/mL	330	338	180	0	2970	84	425	428	24
IL-6, pg/mL	147	3.8	1.8	0	42.9	1	4.2	5.9	0.5

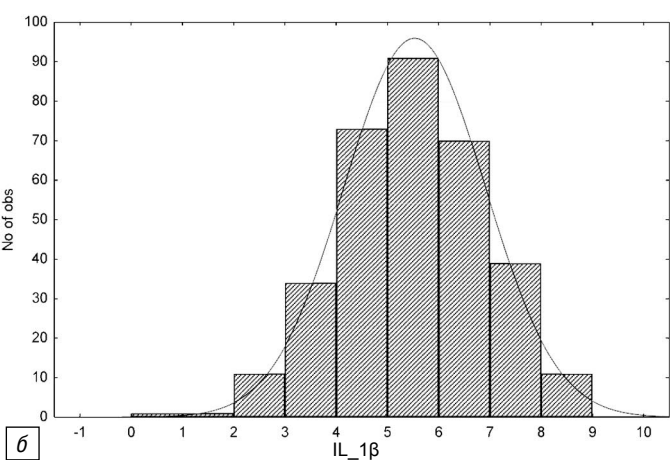
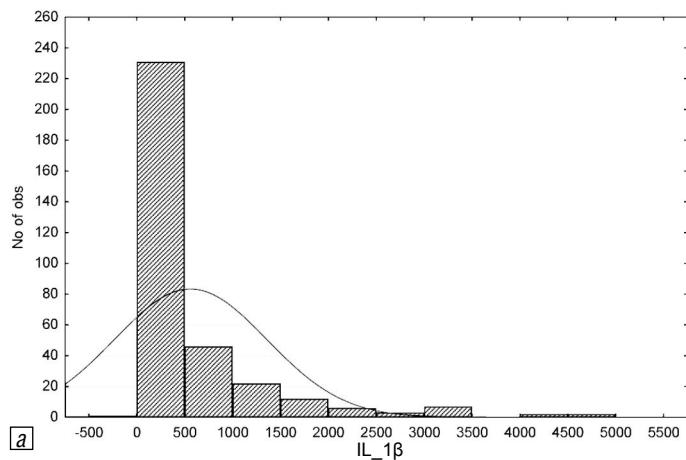


Рис. 3. Гистограммы распределения содержания ИЛ-1β в пробах слюны обследованных жителей Якутии до (а) и после (б) логарифмирования исходных значений по основанию натурального логарифма.

Fig. 3. Histogram of the distribution of IL-1β content in saliva samples in the examined residents of Yakutia before (a) and after (b) transformation of the initial values according to the base of the natural logarithm.

Таблица 3 / Table 3

Вклады предикторов (сезон, принадлежность к пришлым либо коренным жителям, место проживания) в значения изученных показателей иммунитета по результатам многофакторного дисперсионного анализа (Main Effects ANOVA)

Contributions of main predictors (batch of samples, belonging to alien/indigenous, place of residence) into the values of the studied immunity parameters according to the results of multivariate analysis of variance (Main Effects ANOVA)

Предиктор Predictor	Вклады предикторов в общую дисперсию показателей (F; p) / Contribution of the predictors into total markers dispersions (F; p)			
	sIgA	ИЛ-1β	ИЛ-8	ИЛ-6
Этап (сезон) Stage (season)	$F(3, 324) = 5.271$ $p = 0.001^*$	$m(3, 25) = 12.076$ $p = 1.6 \cdot 10^{-7}^*$	$F(3, 322) = 9.775$ $p = 3 \cdot 10^{-6}^*$	$F(2, 139) = 2.053$ $p = 0.132$
Пришлый / коренной Alien / indigenous	$F(1, 324) = 0.067$ $p = 0.796$	$F(1, 325) = 0.034$ $p = 0.853$	$F(1, 322) = 1.789$ $p = 0.182$	$F(1, 139) = 0.870$ $p = 0.352$
Пос. Чокурдах / пос. Тикси Chokurdakh / Tiksi	$F(1, 324) = 3.560$ $p = 0.060$	$F(1, 325) = 0.018$ $p = 0.893$	$F(1, 322) = 1.997$ $p = 0.159$	$F(1, 139) = 9.202$ $p = 0.003^*$

Примечание. F – критерий Фишера (в скобках указано число степеней свободы); p – его достоверность; * – достоверные вклады.

Note: F – Fisher criteria (freedom degrees number in parentheses); p – it's significance; * – reliable contributions.

Математический анализ полученных данных проводили с помощью компьютерной программы Statistica (StatSoft) v. 7.0.

Результаты

В табл. 2 приведены основные статистические параметры изученных показателей в полной выборке обследованных лиц. Как это видно из соотношений медиан и средних значений, все четыре распределения имели скошенные влево гистограммы и резко отличались от нормальных.

Применённый в исследовании многофакторный дисперсионный анализ (Main Effects ANOVA) позволил сравнить вклады всех контролируемых предикторов (сезон, место проживания, принадлежность к пришлым либо коренным жителям) в изменения изученных показателей в одном статистическом тесте. Исходные распределения показателей предварительно нормализовали логнормальной трансформацией, как это показано на рис. 3 на примере ИЛ-1β. Вклад возрастных изменений не учитывали, поскольку ни один из изученных показателей не имел

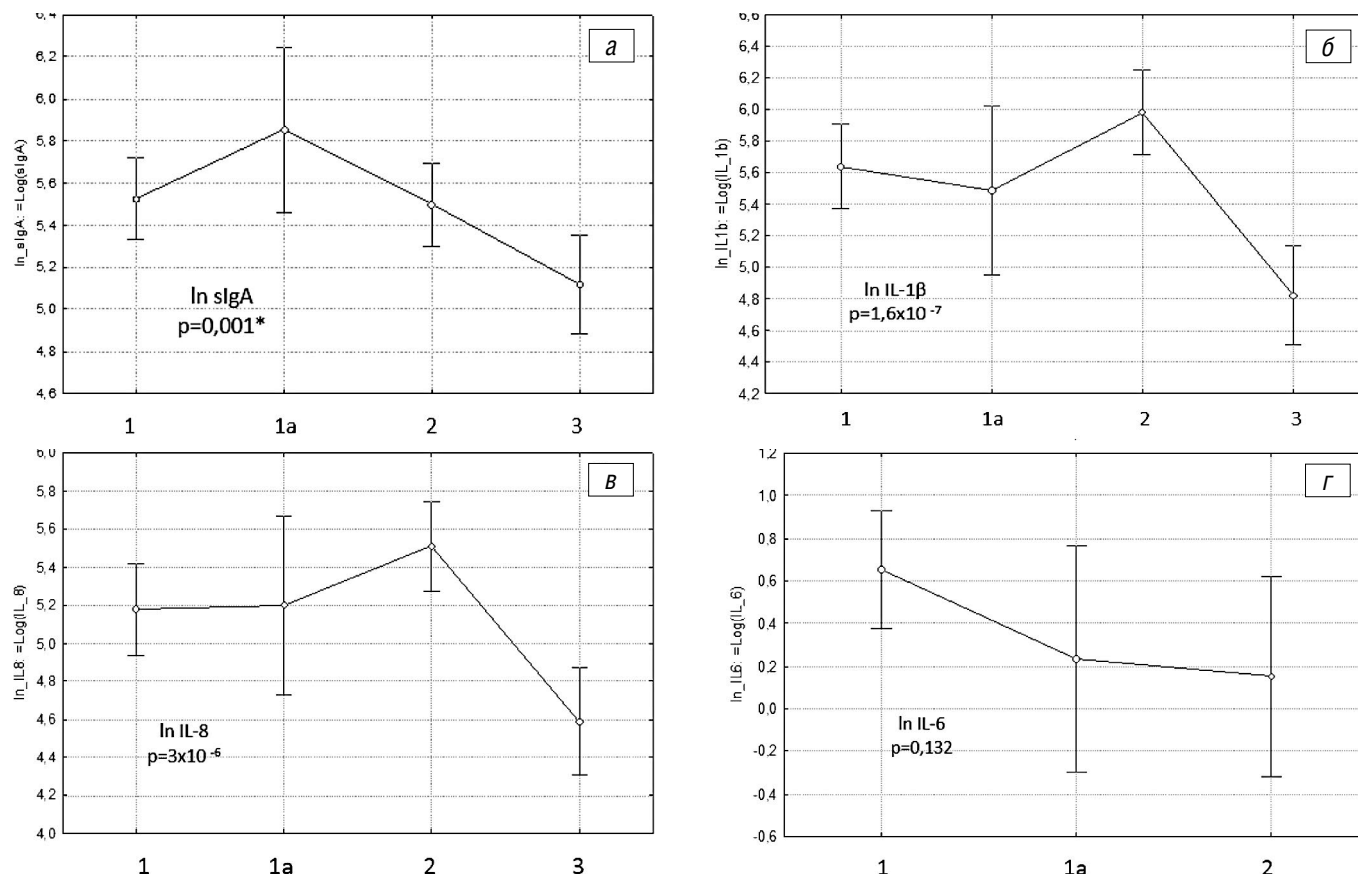


Рис. 4. Среднеквадратичные значения натуральных логарифмов содержания sIgA и цитокинов в пробах слюны и их 95%-е доверительные интервалы в зависимости от сезона обследования (трёхфакторный дисперсионный анализ, дополнительные предикторы – место жительства и переменная пришлый/коренной): а – sIgA; б – ИЛ-1β; в – ИЛ-8; г – ИЛ-6. На горизонтальной оси отмечены этапы отбора проб (см. табл. 1).

Fig. 4. Least square means of Euler logarithms of the variables (sIgA and cytokines salivary levels) and corresponding 95% confidence intervals as a function of seasonal changes (three-way MANOVA, additional predictors – place of residence and the alien/indigenous variable): а – sIgA; б – IL-1β; в – IL-8; г – IL-6. Stages of saliva sampling (see Table 1) are marked on the horizontal axis.

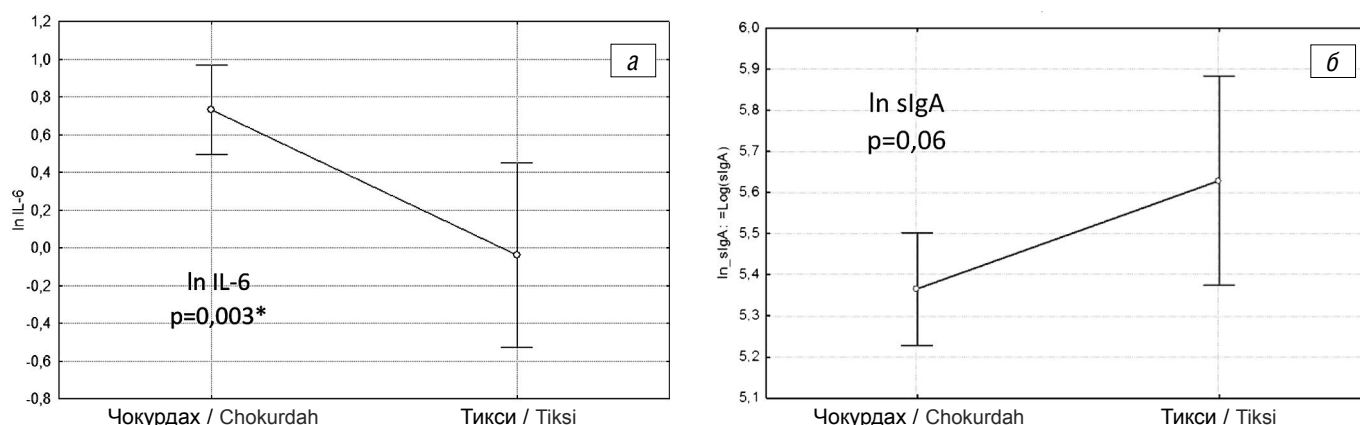


Рис. 5. Среднеквадратичные значения натуральных логарифмов содержания в слюне ИЛ-6 (а) и sIgA (б) и их 95%-е доверительные интервалы у жителей посёлков Чокурдах и Тикси (трёхфакторный дисперсионный анализ, дополнительные предикторы – сезон и переменная пришлый/коренной).

Fig. 5. Least square means of Euler logarithms of IL-6 (a) and sIgA (б) with corresponding 95% confidence intervals as a function of residence (three-way MANOVA, additional predictors – season and the alien/indigenous variable).

достоверной возрастной зависимости как в полной выборке, так и в подвыборках коренных и пришлых жителей.

Результаты дисперсионного анализа приведены в табл. 3 и на рис. 4, 5. Как свидетельствуют представленные данные, при переходе от лета к зиме наблюдалось достоверное уменьшение содержания в слюне обследованных жителей sIgA, ИЛ-1 β и ИЛ-8 (p от 0,001 до $1,6 \cdot 10^{-7}$) преимущественно за счёт резкого снижения этих показателей в пробах третьего этапа – в начале зимы (см. рис. 3). Максимальное содержание в слюне sIgA приходилось на конец лета, максимальное содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-8 – на межсезонье. Вклад сезонных изменений в уровень содержания цитокина ИЛ-6 формально не нельзя считать достоверным ($p = 0,132$), однако на рис. 4, ε видно, что средние значения этого показателя при переходе от лета к осени монотонно падают. Если бы он был измерен во всех пробах, включая пробы наиболее отклонённого 3-го этапа, не исключено, что сезонное снижение содержания в слюне ИЛ-6 оказалось бы не только достоверным, но и наиболее выраженным.

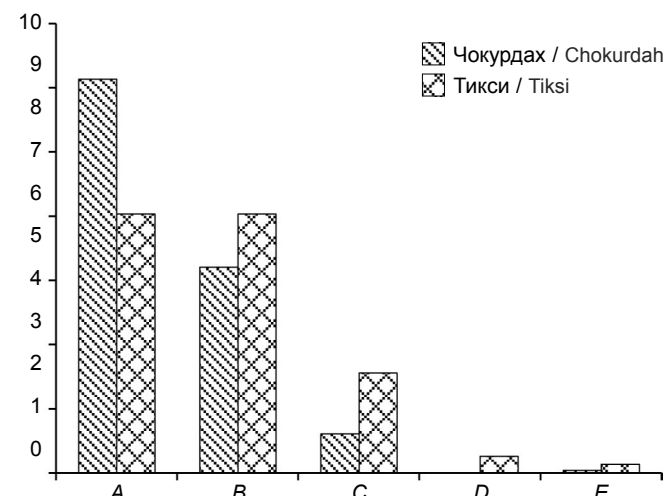


Рис. 6. Доля жителей посёлков Чокурдах и Тикси (%) с индексами массы тела, соответствующими норме (А), предожирению (В) и ожирению I, II и III степеней (С, D, E).

Fig. 6. The proportions of Chokurdakh and Tiksi residents (%) with body mass indices corresponding to the norm (A), pre-obesity (B) and obesity of I, II and III degrees (C, D, E).

Вопреки ожиданиям достоверные различия изученных показателей локального иммунитета между пришлыми и коренными жителями не найдены (см. табл. 3; p от 0,182 до 0,853). Обнаружены небольшие различия между жителями посёлков Чокурдах и Тикси – достоверное по содержанию в слюне ИЛ-6 ($p = 0,003^*$; рис. 5, а) и близкое к достоверному – по содержанию в слюне sIgA ($p = 0,06$; рис. 5, б).

Следует отметить, что в дополнительно проведённом четырёхфакторном дисперсионном анализе с добавлением предиктора «возрастная группа» мы не нашли никаких новых эффектов и не утратили вышеописанных (границами возрастных групп служили квантили, данные не показаны).

Обсуждение

Таким образом, наши ожидания реализовались наполовину. Мы действительно нашли постепенное снижение показателей мукозального иммунитета в пробах слюны жителей Арктической зоны Якутии при переходе от лета к зиме, однако не обнаружили никаких различий в скорости этих изменений между пришлыми и коренными жителями.

Как правило, если какой-то ожидаемый эффект не проявляется, делается стандартное заключение, что это обусловлено недостаточной величиной выборки. Однако в данном случае следует, по-видимому, искать другую причину, поскольку одновременно мы обследовали гораздо меньшую выборку жителей тех же посёлков (137 человек), у которых отбирали пробы крови, и нашли выраженные различия между коренными и пришлыми жителями по возрастным зависимостям показателей окислительного стресса [26]. Более логичным выглядит предположение, что мы не достигли той фазы зимы, когда адаптивные возможности системы мукозального иммунитета начнут истощаться, и именно здесь могут начать проявляться различия между коренными и пришлыми жителями Арктики по тем показателям, которые мы изучали. Не исключено также, что физиология пограничных сред организма в гораздо большей степени зависит от факторов окружающей среды, нежели от индивидуальных генетических различий.

Кроме того, мы нашли, на первый взгляд, случайный дуплет – разнонаправленные различия между жителями посёлков Чокурдах и Тикси по содержанию в слюне ИЛ-6 и sIgA (см. рис. 5). В результате поиска литературных данных выяснилось, что противоположные изменения концентрации sIgA и ИЛ-6 наблюдались ранее в слюне спортсменов после тяжёлой физической нагрузки: содержание ИЛ-6 увеличивалось, а уровень sIgA падал [27–29]. Поэтому можно с

определённой вероятностью предположить, что найденные нами эффекты объясняются климатическими различиями между посёлками, подробно описанными в разделе «Методы», а именно тем, что в расположенном на побережье посёлке Тикси значительно сильнее ветра, почти в два раза больше дней с осадками, включая сильные метели, и соответственно меньше возможностей для физической активности населения.

Поскольку в базе данных имелись сведения о росте и массе тела обследованных лиц, мы подсчитали соответствующие индексы массы тела (ИМТ), и действительно оказалось, что в подвыборке жителей Тикси значения ИМТ достоверно более высокие, чем в подвыборке Чокурдаха (26,2 [23,5; 28,5] против 24,3 [22,8; 26,2] соответственно, $p = 0,0005$ в двустороннем тесте Манна – Уитни). Как показано на рис. 6, различались и распределения значений ИМТ: доля лиц с нормальными значениями ИМТ (от 18 до 24,9) среди жителей Тикси была достоверно ниже ($p = 0,013$), а доля лиц с предожирением и ожирением – выше по сравнению с Чокурдахом ($p = 0,0008$).

Таким образом, наше предположение о различиях между жителями Чокурдаха и Тикси по физической активности как причине различий содержания в слюне ИЛ-6 и sIgA подтверждается соотношением индексов массы тела в сравниваемых подвыборках. Это не значит, что наше объяснение верно. Наблюдаемые эффекты могут объясняться совсем другими механизмами или даже быть следствием случайных отклонений. В том, что оно было сформулировано именно так, как описано выше, большую роль играет высокий вклад исследований в области спортивной медицины в изучение мукозального иммунитета, в частности в современные

представления о цитокиновом профиле слюны, его многочисленных вкладчиках среди неиммунных клеток и об отсутствии простой связи между показателями гуморального и мукозального иммунитета [30–34].

Заключение

Изучение механизмов адаптации организма человека к экстремальным климатическим условиям имеет большое научно-практическое значение для разработки профилактических мероприятий, направленных на сохранение здоровья коренного и пришлого населения Арктики.

В рамках данного исследования мы обнаружили достоверное снижение показателей мукозального иммунитета – содержания sIgA, ИЛ-1 β и ИЛ-6 в слюне жителей Арктической зоны Якутии – при переходе от лета к началу зимы, но не обнаружили различий в скорости этих сезонных изменений между пришлыми и коренными жителями. Повидимому, для регистрации этих различий нужно выбирать более длительный временной промежуток, захватывающий весь зимний и, возможно, весенний периоды.

Показано также, что у жителей посёлка Чокурдах, расположенного на расстоянии около 200 км от моря, содержание в слюне ИЛ-6 выше, а содержание sIgA ниже, чем у жителей прибрежного посёлка Тикси. Мы связали найденные эффекты с климатически обусловленными различиями в физической активности жителей этих посёлков, ориентируясь на сходные изменения в слюне спортсменов после физической нагрузки. Сравнительный анализ индексов массы тела жителей посёлков Чокурдах и Тикси свидетельствует в пользу данного предположения.

Литература

(п.п. 5–7, 9–12, 18–25, 27–31, 33, 34 см. References)

1. Ковшов А.А., Новикова Ю.А., Федоров В.Н., Тихонова Н.А. Социально-экономический портрет и медико-демографическая характеристика арктических территорий Республики Саха (Якутия). *Российская Арктика*. 2021; (2): 105–117. <https://doi.org/10.24412/2658-4255-20212-105-117> <https://elibrary.ru/xzrpdh>
2. Саввина Н.В., Егорова В.Б., Иванова А.А., Аргунова А.Н., Борисова Е.А., Ермолаев А.Р. и др. *Будущее республики Саха (Якутия). Книга 3. Биомедицинские проблемы воспроизводства коренных народов и задачи политики здравоохранения*. Якутск; 2015.
3. Погорелов А.Р. Некоторые особенности заболеваемости населения арктических районов Республики Саха (Якутия). *Геополитика и экогеодинамика регионов*. 2021; 7(3): 276–84.
4. Самойлова И.Ю., Семенов С.И., Игнатъева М.Е., Шадрина С.С. Заболеваемость гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями в Якутии во время эпидемических сезонов. *Журнал инфектологии*. 2018; 10(1): 103–12. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-1-103-112> <https://elibrary.ru/yttptd>
5. Романюха А.А., Санникова Т.Е., Дрынов И.Д. Возникновение эпидемии острых респираторных заболеваний. *Вестник Российской академии наук*. 2011; 81(2): 122–6. <https://elibrary.ru/nrdmtz>
6. Казначеев В.П., Куликов В.Ю., Панин Л.Е., Соколов В.П., Ляхович В.В., Шорин Ю.П. и др. *Механизмы адаптации человека в условиях высоких широт*. Ленинград: Медицина; 1980. <https://elibrary.ru/rzybyn>
7. Бойко Е.Р. *Физиолого-биохимические основы жизнедеятельности человека на Севере*. Екатеринбург; 2005. <https://elibrary.ru/tqogjr>
8. Хаснулин В.И., Хаснулин П.В. Современные представления о механизмах формирования северного стресса у человека в высоких широтах. *Экология человека*. 2012; (1): 3–11. <https://elibrary.ru/osklqr>
9. Мальярчук Б.А., Деренко М.В., Денисова Г.А., Литвинов А.Н. Распространенность арктического варианта гена *СРТ1А* в популяциях коренного населения Сибири. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2016; 20(5): 571–5. <https://doi.org/10.18699/VJ16.130> <https://elibrary.ru/wycwdb>
10. Степанов В.А., Харьков В.Н., Вагайцева К.В., Бочарова А.В., Казначеев А.Ю., Попович А.А. и др. Поиск генетических маркеров адаптации к климату у населения северной Евразии. *Генетика*. 2017; 53(11): 1254–66. <https://doi.org/10.7868/S0016675817110121> <https://elibrary.ru/zsugup>
11. Хрипач Л.В., Князева Т.Д., Коганова З.И., Железняк Е.В., Загайнова А.В. Показатели окислительного стресса в пробах крови коренных и пришлых жителей Арктической зоны Якутии. *Гигиена и санитария*. 2023; 102(7): 624–31. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-7-624-631> <https://elibrary.ru/ugxspy>
12. Шартанова Н.В. Особенности мукозального иммунитета у спортсменов высших достижений. *Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология*. 2015; (2–3): 34–8.

References

1. Kovshov A.A., Novikova Yu.A., Fedorov V.N., Tikhonova N.A. Socio-economic portrait and medical and demographic characteristics of the arctic territories of the republic of Sakha (Yakutia). *Rossiyskaya Arktika*. 2021; (2): 105–117. <https://doi.org/10.24412/2658-4255-20212-105-117> <https://elibrary.ru/xzrpdh> (in Russian)
2. Savvina N.V., Egorova V.B., Ivanova A.A., Argunova A.N., Borisova E.A., Ermolaev A.R., et al. *The Future of the Republic Sakha (Yakutia). Book 3. Biomedical Problems of Indigenous Peoples Reproduction and Health Policy Objectives [Budushchee respubliky Sakha (Yakutiya). Kniga 3. Biomeditsinskije problemy vosproizvodstva korennykh narodov i zadachi politiki zdravookhraneniya]*. Yakutsk; 2015. (in Russian)
3. Pogorelov A.R. Some features of morbidity in the Arctic districts of the Republic of Sakha (Yakutia). *Geopolitika i ekogeodinamika regionov*. 2021; 7(3): 276–84. (in Russian)
4. Samoylova I.Yu., Semenov S.I., Ignat'eva M.E., Shadrina S.S. Morbidity of influenza and acute viral infection in Yakutia during epidemic seasons. *Zhurnal infektologii*. 2018; 10(1): 103–12. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-1-103-112> <https://elibrary.ru/yttptd> (in Russian)
5. Analitis A., Katsouyanni K., Biggeri A., Baccini M., Forsberg B., Bisanti L., et al. Effects of cold weather on mortality: results from 15 European cities within the PHEWE project. *Am. J. Epidemiol.* 2008; 168(12): 1397–408. <https://doi.org/10.1093/aje/kwn266>
6. Du Prel J.B., Puppe W., Gröndahl B., Knuf M., Weigl J.A., Schaaff F., et al. Are meteorological parameters associated with acute respiratory tract infections? *Clin. Infect. Dis.* 2009; 49(6): 861–8. <https://doi.org/10.1086/605435>
7. Mäkinen T.M., Juvonen R., Jokelainen J., Harju T.H., Peitso A., Bloigu A., et al. Cold temperature and low humidity are associated with increased occurrence of respiratory tract infections. *Respir. Med.* 2009; 103(3): 456–62. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.09.011>
8. Romanyukha A.A., Sannikova T.E., Drynov I.D. Beginnings of epidemics of acute respiratory diseases. *Vestnik Rossiyskoy akademii nauk*. 2011; 81(2): 122–6. <https://elibrary.ru/nrdmtz> (in Russian)

Original article

9. Wyse C.A., Clarke A.C., Nordon E.A., Murtagh C., Keogh A.A., Lopez L.M. Susceptibility to the common cold virus is associated with day length. *iScience*. 2022; 25(8): 104789. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.104789>
10. Wyse C., O'Malley G., Coogan A.N., McConkey S., Smith D.J. Seasonal and daytime variation in multiple immune parameters in humans: Evidence from 329,261 participants of the UK Biobank cohort. *iScience*. 2021; 24(4): 102255. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102255>
11. Dopico X., Evangelou M., Ferreira R., Guo H., Pekalski M.L., Smyth D.J., et al. Widespread seasonal gene expression reveals annual differences in human immunity and physiology. *Nat. Commun.* 2015; 6: 7000. <https://doi.org/10.1038/ncomms8000>
12. Pierre K., Schlesinger N., Androulakis I.P. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in modulating seasonal changes in immunity. *Physiol. Genomics*. 2016; 48(10): 719–38. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00006.2016>
13. Kaznacheev V.P., Kulikov V.Yu., Panin L.E., Sokolov V.P., Lyakhovich V.V., Shorin Yu.P., et al. *Mechanisms of Human Adaptation in Conditions of High Latitudes [Mekhanizmy adaptatsii cheloveka v usloviyakh vysokikh shirot]*. Leningrad: Meditsina; 1980. <https://elibrary.ru/rzybyn> (in Russian)
14. Boyko E.R. *Physiological and Biochemical Foundations of Human Life in the North [Fiziologo-biokhimicheskie osnovy zhiznedeyatel'nosti cheloveka na Severe]*. Ekaterinburg; 2005. <https://elibrary.ru/tqogjp> (in Russian)
15. Khasnulin V.I., Khasnulin P.V. Modern concepts of the mechanisms forming northern stress in humans in high latitudes. *Ekologiya cheloveka*. 2012; (1): 3–11. <https://elibrary.ru/osklqp> (in Russian)
16. Malyarchuk B.A., Derenko M.V., Denisova G.A., Litvinov A.N. Distribution of the arctic variant of the *CPT1A* gene in indigenous populations of Siberia. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i selektsii*. 2016; 20(5): 571–5. <https://doi.org/10.18699/VJ16.130> <https://elibrary.ru/wycwdb> (in Russian)
17. Stepanov V.A., Khar'kov V.N., Vagaytseva K.V., Bocharova A.V., Kazantsev A.Yu., Popovich A.A., et al. Search for genetic markers of climatic adaptation in populations of north Eurasia. *Genetika*. 2017; 53(11): 1254–66. <https://doi.org/10.1134/S1022795417110114> <https://elibrary.ru/uxzalk> (in Russian)
18. Hallmark B., Karafet T.M., Hsieh P., Osipova L.P., Watkins J.C., Hammer M.F. Genomic evidence of local adaptation to climate and diet in indigenous Siberians. *Mol. Biol. Evol.* 2019; 36(2): 315–27. <https://doi.org/10.1093/molbev/msy211>
19. Cardona A., Pagani L., Antao T., Lawson D.J., Eichstaedt C.A., Yngvadottir B., et al. Genome-wide analysis of cold adaptation in indigenous Siberian populations. *PLoS One*. 2014; 9(5): e98076. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098076>
20. Pfaffé T., Cooper-White J., Beyerslein P., Kostner K., Punyadeera T. Diagnostic potential of saliva: current state and future applications. *Clin. Chem*. 2011; 57(5): 675–87. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.153767>
21. Riis J.L., Out D., Dorn L.D., Beal S.J., Denson L.A., Pabst S., et al. Salivary cytokines in healthy adolescent girls: Intercorrelations, stability, and associations with serum cytokines, age, and pubertal stage. *Dev. Psychobiol.* 2014; 56(4): 797–811. <https://doi.org/10.1002/dev.21149>
22. Yu Y., Yu Z., Sun P., Lin B., Li L., Wang Z., et al. Effects of ambient air pollution from municipal solid waste landfill on children's non-specific immunity and respiratory health. *Environ. Pollut.* 2018; 236: 382–90. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.12.094>
23. Roi A., Rusu L.C., Roi C.I., Luca R.E., Boia S., Munteanu R.I. A new approach for the diagnosis of systemic and oral diseases based on salivary biomolecules. *Dis. Markers*. 2019; 2019: 8761860. <https://doi.org/10.1155/2019/8761860>
24. Diesch T., Filippi C., Fritschi N., Filippi A., Ritz N. Cytokines in saliva as biomarkers of oral and systemic oncological or infectious diseases: A systematic review. *Cytokine*. 2021; 143: 155506. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2021.155506>
25. Tada A., Senpuku H. The impact of oral health on respiratory viral infection. *Dent. J. (Basel)*. 2021; 9(4): 43. <https://doi.org/10.3390/dj9040043>
26. Khripach L.V., Knyazeva T.D., Koganova Z.I., Zheleznyak E.V., Zagaynova A.V. Indicators of oxidative stress in blood samples of indigenous residents and newcomers in the arctic zone of Yakutia. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2023; 102(7): 624–31. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-7-624-631> <https://elibrary.ru/ugxspy> (in Russian)
27. Nieman D.C., Dumke C.I., Henson D.A., McAnulty S.R., McAnulty L.S., Lind R.H., et al. Immune and oxidative changes during and following the Western States Endurance Run. *Int. J. Sports Med.* 2003; 24(7): 541–7. <https://doi.org/10.1055/s-2003-42018>
28. Nieman D.C. Immune function responses to ultramarathon race competition. *Med. Sport*. 2009; 13(4): 189–96. <https://doi.org/10.2478/v10036-009-0031-4>
29. Luna L.A. Jr., Bachi A.L., Novaes e Brito R.R., Eid R.G., Suguri V.M., Oliveira P.W., et al. Immune responses induced by Pelargonium sidoides extract in serum and nasal mucosa of athletes after exhaustive exercise: modulation of secretory IgA, IL-6 and IL-15. *Phytomedicine*. 2011; 18(4): 303–8. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2010.08.003>
30. Minetto M., Rainoldi A., Gazzoni M., Terzolo M., Borrione P., Termine A., et al. Differential responses of serum and salivary interleukin-6 to acute strenuous exercise. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2005; 93(5–6): 679–86. <https://doi.org/10.1007/s00421-004-1241-z>
31. Cox A.J., Pyne D.B., Gleson M., Callister R. Resting plasma and salivary IL-6 concentrations are not correlated in distance runners. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2008; 103(4): 477–9. <https://doi.org/10.1007/s00421-008-0722-x>
32. Shartanova N.V. Features of mucosal immunity in high-performance athletes. *Effektivnaya farmakoterapiya. Allergologiya i immunologiya*. 2015; (2–3): 34–8. (in Russian)
33. Cullen T., Thomas A.W., Webb R., Hughes M.G. The relationship between interleukin-6 in saliva, venous and capillary plasma, at rest and in response to exercise. *Cytokine*. 2015; 71(2): 397–400. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2014.10.011>
34. Nielsen A.R., Pedersen B.K. The biological roles of exercise-induced cytokines IL-6, IL-8 and IL-15. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2007; 32(5): 833–9. <https://doi.org/10.1139/h07-054>