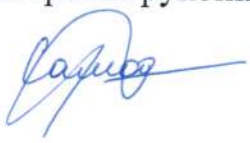
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова
Уральского отделения Российской академии наук

На правах рукописи



Самодова Анна Васильевна

ФУНКЦИИ СЫВОРОТОЧНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ЛИМФОЦИТОВ В РЕАЛИЗАЦИИ АДАПТИВНЫХ И КОМПЕНСАТОРНЫХ ПРОЦЕССОВ У ЛИЦ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ СЕВЕРА И АРКТИКИ РФ

1.5.5. – Физиология человека и животных

Диссертация на соискание ученой степени
доктора биологических наук

Научный консультант
доктор медицинских наук,
профессор, заслуженный деятель
науки РФ Добродеева Л.К.

Архангельск – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ……..….. 5
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ…….…..….. 19
1.1 Влияние климатических факторов Севера и Арктики на регуляцию адаптационных реакций…….…..…….. 19
1.2 Образование свободных рецепторных молекул и их функциональная роль……. 36
1.3 Соотношение концентрации свободных и мембранных рецепторов…..... 42
1.4 Взаимосвязь концентрации свободных рецепторов с субстратом, уровнем цитокинов, циркулирующих иммунных комплексов в биологических жидкостях..... 44
ГЛАВА 2 ОРГАНИЗАЦИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ……...…… 52
2.1 Организация исследования……..…… 52
2.2 Методы исследования……..…… 61
2.3 Статистическая обработка полученных данных……...……. 65
ГЛАВА 3 ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РОЛЬ СЫВОРОТОЧНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ЛИМФОЦИТОВ В РЕГУЛЯЦИИ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО КОМПОНЕНТОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ……. 68
3.1 Количественно-качественная характеристика сывороточных рецепторов лимфоцитов у лиц, проживающих в Архангельской, Мурманской областях и на арх. Шпицберген..... 68
3.2 Особенности взаимосвязей концентрации сывороточного рецептора к трансферрину (sCD71) с содержанием клеток лейкоцитарного звена системы крови у жителей Архангельской, Мурманской областей и арх. Шпицберген..... 75
3.3 Особенности взаимосвязей концентраций свободных молекул адгезии CD54, CD62L с содержанием клеток лейкоцитарного звена системы крови у жителей Архангельской, Мурманской областей и арх. Шпицберген …….. 84

3.4 Особенности взаимосвязи концентрации сывороточного рецептора к FcIgE (sCD23) с содержанием клеток лейкоцитарного звена системы крови у жителей Архангельской, Мурманской областей и арх. Шпицберген……... 95
3.5 Особенности взаимосвязи концентрации сывороточного рецептора к IL-2 (sCD25) с содержанием клеток лейкоцитарного звена системы крови у жителей Архангельской, Мурманской областей и арх. Шпицберген …….. 103
3.6 Особенности взаимосвязи концентрации сывороточных рецепторов CD16, CD56 с содержанием клеток лейкоцитарного звена системы крови у жителей Архангельской, Мурманской областей и арх. Шпицберген ……. 110
3.7 Особенности взаимосвязи концентрации сывороточных рецепторов к апоптозу sApo-1/Fas и sFasL с содержанием клеток лейкоцитарного звена системы крови у жителей Архангельской, Мурманской областей и арх. Шпицберген……... 122
3.8 Особенности взаимосвязи концентраций сывороточных рецепторов лимфоцитов и цитокинов у жителей Архангельской, Мурманской областей и арх. Шпицберген…… 133
3.9 Особенности взаимосвязи концентраций сывороточных рецепторов лимфоцитов и иммуноглобулинов у жителей Архангельской, Мурманской областей и арх. Шпицберген…… 145
3.10 Особенности взаимосвязи концентраций сывороточных рецепторов лимфоцитов и циркулирующих иммунных комплексов у жителей Архангельской, Мурманской областей и арх. Шпицберген……. 154
3.11 Особенности взаимосвязи концентраций сывороточных рецепторов лимфоцитов и фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов у жителей Архангельской, Мурманской областей и арх. Шпицберген……. 161
ГЛАВА 4 ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РОЛЬ СЫВОРОТОЧНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ЛИМФОЦИТОВ В РЕАЛИЗАЦИИ АДАПТИВНЫХ И КОМПЕНСАТОРНЫХ ПРОЦЕССОВ У ЖИТЕЛЕЙ ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА И АРКТИКИ РФ…….. 170

4.1 Особенности взаимосвязи концентраций сывороточных рецепторов лимфоцитов, гормонов и катехоламинов у жителей Архангельской, Мурманской областей и арх. Шпицберген……. 171
4.2 Характеристика уровней сывороточных рецепторов лимфоцитов в адаптационных процессах у жителей Архангельской и Мурманской областей в полярную ночь и полярный день……. 183
4.3 Влияние агрегации клеток крови и концентраций сывороточных рецепторов лимфоцитов на регуляцию адаптационных реакций у жителей Арктики РФ …….. 190
4.4 Функциональная роль сывороточных рецепторов лимфоцитов выше физиологических пределов содержания в реализации компенсаторных процессов у жителей арх. Шпицберген…….. 207
4.5 Функциональная роль сывороточных рецепторов лимфоцитов в реализации адаптивных процессов у лиц в условиях моделирования холодового воздействия в полярную ночь и полярный день ……. 215
4.5.1 Комплексная оценка гематологических, гемодинамических, гормональных показателей, клеточного и гуморального компонентов иммунной системы у лиц при кратковременном холодовом воздействии …….. 215
4.5.2 Влияние концентрации сывороточных рецепторов к трансферрину и молекулы межклеточной адгезии на функциональную активность клеток крови у лиц в условиях моделирования холодового воздействия в полярную ночь и полярный день……..... 220
4.6 Механизм образования сывороточных рецепторов…… 226
ВЫВОДЫ……..... 235
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ……... 240
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ…… 241
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ…… 242
ПРИЛОЖЕНИЕ……. 293

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. При исследовании адаптивных физиологических процессов выявлен пробел в изучении механизмов регуляторных функций сывороточных рецепторов иммунокомпетентных клеток. Согласно многочисленным литературным данным, увеличение концентрации различных свободных сывороточных молекул анализируется преимущественно при патофизиологических состояниях (Wang H.F. et al., 2019; Tarasova G.N. et al., 2021; Новиков В.В., 2022; Новиков В.В., Караулов А.В., 2022; Шелехин А.П. с соавт., 2023; Salafia G. et al., 2024; Глазанова Т.В. с соавт., 2025; Piraner D.A. et al., 2025). В этой связи актуальность темы исследования приобретает существенное значение для установления пределов физиологических концентраций свободных рецепторов и их роли в реализации адаптивных процессов (Баевский Р.М., 2003; Добродеева Л.К. с соавт., 2005; Самодова А.В., Добродеева Л.К., 2025). Согласно современным представлениям о здоровье человека и методах его оценки (Агаджанян Н.А., 2014; Баевский Р.М. с соавт., 2014; Казначеев В.П., 2020), значимость изучаемых механизмов направлена на понимание физиологических процессов и разработку профилактических мер для лиц, проживающих в экстремальных климатических условиях.

Наличие сывороточных рецепторов у практически здоровых людей свидетельствует о том, что данный процесс является физиологическим. Это, в свою очередь, ставит вопросы о нормативных пределах концентрации пула внеклеточных молекул и их физиологических колебаниях у практически здоровых людей. Однако в настоящее время исследования по данной тематике в литературе не представлены.

Концентрации s-форм рецепторов в крови, межклеточной жидкости, секретах и экскретах колеблются в очень широких пределах – от долей нанограмма до нескольких микрограммов в 1 мл (Новиков В.В., 2022) и зависят от типов рецепторов и клеток (Villazala-Merino S. et al., 2020).

Особый интерес представляют сведения о влиянии неблагоприятных для организма человека климатических и экстремальных условий на регуляторную роль s-форм рецепторов в адаптационных процессах (Самодова А.В., Добродеева Л.К., 2025).

Территория севера Европейской части России характеризуется повышенной активностью космического излучения и геомагнитных флюктуаций, что, в свою очередь, влияет на состояние клеточных мембран, обусловливает резкие реакции вазодилатации и вазоконстрикции с увеличением перфузии на 20-45 % (Чащин В.П. с соавт., 2014; Шибкова Д.З. с соавт., 2021).

Наличие сезонных и фотопериодических изменений установлено для лиц, проживающих на Европейском Севере и в Арктике РФ; в частности, получены доказательства повышенной фоновой активности пролиферации лимфоцитов, цитокиновой активности и аутоантителообразования (Губкина Л.В. с соавт., 2022; Каббани М.С. с соавт., 2023; Верещагина К.В. с соавт., 2023). Установлено, что напряжение иммунного фона ограничивает адаптационные ресурсы организма и замедляет возрастные процессы иммунной системы (Balashova S.N. et al., 2020; Юшков Б.Г. с соавт., 2021).

Однако до настоящего времени практически не исследованы физиологические механизмы влияния сывороточных рецепторов иммунокомпетентных клеток на регуляцию адаптивных реакций у лиц, проживающих в различных климатогеографических условиях.

Степень разработанности. Известно, что адаптация организма к условиям окружающей среды обеспечивается сопряженной работой иммунной системы и системой крови (Добродеева Л.К. с соавт., 1997, 2005, 2014, 2023; Черешнев В.А., 2000; Черешнев В.А., Юшков Б.Г., 2005; Юшков Б.Г., 2006). Однако комплексное воздействие природных факторов Севера и Арктики приводит к перенапряжению этих механизмов (Добродеева Л.К. с соавт., 2014; Колосова О.Н. с соавт., 2019; Борисова Н.В., Данилова Д.В., 2023).

Причины, по которым клетки сбрасывают мембранные рецепторы, до конца не выяснены и вызывают различные предположения. Есть мнение, что сбрасывание рецепторов происходит при снижении функциональной активности, в том числе в состоянии покоя клетки (Amar F. et al., 2021; Schlichtner S. et al., 2023). Ряд авторов предполагает, что сбрасывание рецепторов необходимо для их обновления (Sills E.S. et al., 2022; Artemio García-Escobar A. et al., 2022). Замена клеточных рецепторов обеспечивает процесс дифференцировки клетки (Sun S. et al., 2021). Наиболее широко распространено мнение, что шеддинг рецепторов осуществляют активированные клетки (Villazala-Merino S. et al., 2020); установлено повышение содержания внеклеточных сигнальных молекул под влиянием интерферонов (Irani Y.D. et al., 2023) и продуктов секреции полиморфноядерных лейкоцитов (Vaillant A.A. et al., 2024).

До конца неизученным остается вопрос, на каком этапе развития происходит освобождение мембраны клеток от рецепторов. По мнению ряда авторов, внеклеточные сигнальные молекулы продуцируются и сбрасываются активированными клетками (Brieva J.A. et al., 1990; Hwang C. et al., 1993; Новиков В.В. с соавт., 2008), которые участвуют в механизмах обратной связи, направленных на ограничение чрезмерной активации иммунной системы и обеспечение терминации иммунных реакций. Есть мнение, что повышение экспрессии дифференцировочных молекул не всегда влечет за собой увеличение содержания внеклеточных форм (Schulz R. et al., 1995).

В физиологических условиях свободные формы мембранных антигенов находятся в состоянии динамического равновесия. Дисбаланс концентрации свободной формы любого мембранного антигена способен дестабилизировать гомеостаз и модулировать иммунный ответ (Новиков В.В., 2022).

В настоящее время нет конкретных данных о том, как изменяется концентрация свободных и мембранных рецепторов. Внеклеточные рецепторы создают комплексы и ассоциаты, гораздо реже они встречаются в свободном виде (Новиков В.В. с соавт., 2008; Karampoor S. et al., 2018; Ferapontov A. et al., 2025).

Немаловажной проблемой в изучении внеклеточного пула рецепторов является определение физиологических пределов концентраций свободных рецепторов в венозной крови практически здоровых людей. Однако, несмотря на большое количество литературных данных по изучению внеклеточного пула рецепторов сотрудниками школы Новикова В.В. более чем за 25 лет, нормативов их концентраций у практически здоровых людей нет.

Исследование концентрации и спектра свободных рецепторов у жителей Севера и Арктики представляет собой приоритетное направление для разработки объективных методов оценки физиологического состояния человека в экстремальных условиях.

Гипотеза исследования: предполагаем, что активизация мембранных рецепторов лимфоцитов (CD16, CD23, CD25, CD71, CD54, CD56, CD62L, CD95) и их шеддинг происходят одновременно и обусловливают разную направленность дифференцировки лимфоцитов по типу мембранных рецепторов и/или апоптоз лимфоцитов в зависимости от территории проживания. Сывороточные рецепторы участвуют в транспорте и клиренсе продуктов активизации лимфоцитов с формированием иммунных и неиммунных циркулирующих комплексов, способствуя их клиренсу.

Цель исследования: определить спектр сывороточных рецепторов лимфоцитов и обосновать их функции в реализации адаптивных и компенсаторных процессов у лиц, проживающих на Европейском Севере и в Арктике Российской Федерации.

Задачи исследования:

1. Определить количественно-качественные характеристики сывороточных рецепторов лимфоцитов в венозной крови практически здоровых лиц разного пола и возраста, проживающих на Европейском Севере и в Арктике РФ.

2. Выявить изменения концентрации сывороточных рецепторов адгезии (sCD54) и биомаркера гипоксии (sCD71) в условиях моделирования воздействия холодового фактора, в периоды полярной ночи и полярного дня, и обосновать их

функциональную роль в адаптивных процессах у лиц, проживающих на Европейском Севере.

3. Установить механизм влияния концентраций сывороточных рецепторов лимфоцитов на адаптивные и компенсаторные процессы у практически здоровых лиц, проживающих на Европейском Севере и в Арктике РФ, с учетом пола и возраста.

4. Определить факторы, ассоциированные с повышенными уровнями сывороточных рецепторных структур у практически здоровых лиц, проживающих в условиях арх. Шпицберген и в Мурманской области.

5. Обосновать клеточно-гуморальную концепцию функциональной роли сывороточных рецепторов в обеспечении механизмов адаптивных процессов у практически здоровых лиц, проживающих на Европейском Севере и в Арктике РФ.

Научная новизна исследования. Впервые определены критерии уровней концентрации сывороточных рецепторов (sCD16, sCD23, sCD25, sCD71, sCD54, sCD56, sCD62L, sFasL, sApo-1/Fas) в венозной крови практически здоровых людей, проживающих в различных климатических условиях севера Европейской части территории РФ, в том числе Арктики.

Выявлено, что концентрации внеклеточных рецепторов в сыворотке крови жителей северных и арктических территорий различаются в зависимости от типа рецептора. Самыми высокими концентрациями оказались уровни сывороточного рецептора к трансферрину (sCD71), молекулы межклеточной адгезии (sCD54), Fc-рецептора к IgE (sCD23), что обусловлено их функциональной ролью: участием сывороточного рецептора к трансферрину в метаболизме железа и активности эритропоэза, молекулы адгезии в обеспечении межклеточного взаимодействия множества типов клеток в различных тканях и органах, Fc-рецептора к IgE в регуляции иммунного ответа. Самой низкой из изучаемых нами концентраций сывороточных рецепторов лимфоцитов оказалась концентрация свободного рецептора к TNFα – sApo-1/Fas, что отражает преимущественно местный уровень его участия в регуляции программируемой клеточной гибели клетки.

Установлено, что у практически здоровых жителей, проживающих на данных территориях, выявлены превышающие физиологические пределы концентрации сывороточных рецепторов лимфоцитов. Так, чаще выявляли у лиц, проживающих в Архангельской обл., повышенные концентрации sCD54, sCD71, sCD23; у жителей Мурманской обл. – sCD23, sCD62L; у лиц арх. Шпицберген – sCD71, sCD54 и sCD23, т.е. рецепторов активизации процессов тканевой гипоксии, адгезии, регуляции иммунной системы.

Выявлено, что в Архангельской обл. мужчины имеют более высокие концентрации свободного рецептора к трансферрину, чем женщины. В Мурманской обл. концентрации сывороточных рецепторов лимфоцитов не отличались у мужчин и женщин. На арх. Шпицберген у мужчин более высокие уровни межклеточной молекулы адгезии.

У жителей архипелага Шпицберген, как женщин, так и мужчин, регистрировали двухкратное повышение концентрации свободного рецептора к трансферрину в возрастных группах 36-55 и 35-60 лет соответственно по сравнению с группами 21-35 лет и 22-35 лет соответственно.

Впервые выяснено, что в условиях моделирования воздействия холодового фактора у 30,51 % обследованных лиц повышаются концентрации сывороточного рецептора к трансферрину и молекулы межклеточной адгезии.

Обнаружено, что в полярный день у жителей арх. Шпицберген выше активность шеддинга рецептора к трансферрину (sCD71), молекулы межклеточной адгезии (sCD54), что свидетельствует об адаптивно-компенсаторных процессах.

Выявлено, что у жителей Мурманской области и арх. Шпицберген повышенные концентрации сывороточных молекул адгезии и L-селектина инициируют реакции агрегации с вовлечением циркулирующих иммунных комплексов в составе с IgG, IgE и аутоантител.

Впервые установлено, что факторами, ассоциированными с повышением физиологического диапазона sCD71, являются концентрации альдостерона ниже

нормативных значений и уровни кортизола выше референсных значений у жителей Мурманской области, а также концентрации дофамина выше физиологических пределов у лиц арх. Шпицберген.

Впервые предложены модели регуляции адаптации системы гомеостаза при повышенных уровнях агрегации эритроцитов и тромбоцитов, нейтрофильных гранулоцитов и лимфоцитов в условиях тканевой гипоксии у жителей Арктики.

Предложена концепция функциональной роли разных уровней концентрации сывороточных рецепторов sCD16, sCD23, sCD25, sCD71, sCD54, sCD56, sCD62L, sFasL, sApo-1/Fas в обеспечении адаптивных процессов на основе молекулярно-клеточных механизмов регуляции гомеостаза у лиц, проживающих в различных климатических условиях севера Европейской части территории РФ, в том числе Арктики.

Автором впервые обоснована роль аденилатциклазной системы в механизме образования сывороточных рецепторов лимфоцитов у лиц, проживающих на Европейском Севере и в Арктике РФ.

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты диссертационного исследования углубляют современные представления в области экологической физиологии, физиологии клетки и являются теоретической базой для обоснования критериев риска повышенных уровней свободных рецепторов в оценке прогноза патологических процессов. В частности, впервые определены критерии уровней концентрации сывороточных рецепторов у лиц, проживающих в разных климатогеографических условиях. Представлена концепция функциональной роли разных концентраций сывороточных рецепторов, обеспечивающих адаптивные процессы и основанная на молекулярно-клеточных механизмах регуляции. Разработан механизм образования сывороточных рецепторов лимфоцитов у жителей Европейского Севера и Арктики РФ с участием аденилатциклазной системы.

Концепция функциональной роли сывороточных рецепторов лимфоцитов в реализации адаптивных и компенсаторных процессов у лиц, проживающих в

условиях Севера и Арктики РФ, дополняет существующие представления о закономерностях, выявленных при изучении постоянства внутренней среды, иммунорегуляторной роли растворимых форм рецепторов, нейроиммуноэндокринной регуляции адаптации человека в условиях Севера, наиболее полно сформулированные в концепциях К. Бернара, У. Кеннона, И.М. Сеченова, А.В. Караулова, В.В. Новикова, Л.К. Добродеевой.

Разработаны новые способы прогнозирования эффекторной недостаточности цитотоксических клеток по увеличению концентраций в крови молекул sCD54, sCD56, sCD71 (патент на изобретение РФ № 2811001, 09.01.2024); профотбора для работы в условиях возможного общего охлаждения по содержанию ирисина в периферической крови (патент на изобретение РФ № 2729022, 03.08.2020); определения индивидуальной чувствительности человека к общему охлаждению (патент на изобретение РФ № 2691074, 10.06.2019), позволившие установить особенности срочных адаптационных изменений, определить функциональные резервы процессов адаптации человека к общему охлаждению и в условиях работы в Арктике, а также оценить индивидуальную холодовую чувствительность у практически здоровых людей трудоспособного возраста с целью отбора наиболее пригодных для успешного выполнения производственных работ в условиях Арктики.

Результаты работы более полно раскрывают научную проблему изучения функциональной роли сывороточных рецепторов лимфоцитов в механизмах реализации адаптивных и компенсаторных процессов у жителей, проживающих на Европейском Севере и в Арктике РФ.

Методология настоящего исследования основывается на комплексе положений теории К. Бернара, У. Кеннона, И.М. Сеченова (о постоянстве внутренней среды), Н. Винера (о принципе прямой и обратной связи), иммунологических феноменов А.В. Караулова, В.В. Новикова (об иммунорегуляторной роли растворимых форм мембранных антигенов клеток иммунной системы человека в норме и патологии), В.А. Черешнева, Б.Г. Юшкова

(в рамках иммунофизиологии: иммунная система, наряду с нервной и эндокринной, регулирует физиологические функции в норме и при адаптации организма к действию экстремальных факторов); Л.К. Добродеевой (в рамках экологической иммунологии – фундаментальных закономерностях нейроиммуноэндокринной регуляции адаптации человека в условиях Севера).

Положения, выносимые на защиту:

1. У практически здоровых лиц, проживающих на Европейском Севере, концентрации сывороточных рецепторов лимфоцитов (sCD71, sCD25, sCD23, sCD54, sCD62L, sCD16, sCD56, sFasL, sApo-1/Fas) характеризуются широким нормативным диапазоном, зависящим от их функциональной роли и пола, и не зависящим от возраста обследуемых. В условиях моделирования воздействия холодового фактора у обследованных жителей в спектре сывороточных рецепторов выявлены статистически значимо более высокие концентрации sCD71 и sCD54 в период полярной ночи относительно полярного дня.

2. У практически здоровых лиц, проживающих в Мурманской области, концентрации сывороточных рецепторов (sCD71, sCD23, sCD54, sCD62L, sCD16, sFasL) активаторов процессов тканевой гипоксии, адгезии, регуляции иммунной системы, апоптоза в 2-4 раза выше относительно лиц, проживающих на Европейском Севере РФ, независимо от пола и возраста. Сывороточные рецепторы лимфоцитов участвуют в клеточно-молекулярных механизмах регуляции гомеостаза на фоне снижения уровней альдостерона и повышения концентрации кортизола.

3. У практически здоровых лиц, проживающих в условиях арх. Шпицберген, высокие концентрации sCD71, превышающие верхние физиологические пределы в 2 раза, и повышенные уровни sCD54 – в 1,4 раза, в зависимости от пола и возраста, подавляют функциональную активность иммунокомпетентных клеток, синтез цитокинов с формированием иммунодепрессии, аутосенсибилизации и напряжения со стороны иммунной системы с участием нейромедиаторов дофамина и норадреналина.

4. Функциональная роль сывороточных рецепторов лимфоцитов проявляется в обеспечении общих закономерностей адаптивных процессов у лиц, проживающих на разных территориях: активизации иммунокомпетентных клеток, фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов, регуляции цитокинов, иммуноглобулинов, гормонов, катехоламинов, процессов межклеточного взаимодействия.

5. Концепция функциональной роли сывороточных рецепторов лимфоцитов в обеспечении адаптивных процессов у лиц, проживающих на Европейском Севере и в Арктике Российской Федерации, основывается на молекулярно-клеточных механизмах регуляции гомеостаза и зависит от концентраций и спектра сывороточных рецепторов лимфоцитов, территории и условий проживания. Пусковым механизмом образования сывороточных рецепторов лимфоцитов является снижение в 2 раза концентрации цАМФ и цГМФ в межклеточной среде.

Внедрение результатов исследования. Получены 5 патентов на изобретения (Способ выявления повышенной активированности Т-лимфоцитов / Самодова А.В., Ставинская О.А., Добродеева Л.К. // Патент на изобретение № 2502998 С1 от 27.12.2013; Способ определения индивидуальной чувствительности человека к общему охлаждению / Ставинская О.А., Добродеева Л.К., Самодова А.В., Зубаткина О.В. // Патент РФ №2691074 С1 от 10.06.2019; Способ профотбора для работы в условиях возможного общего охлаждения по содержанию ирисина в периферической крови / Самодова А.В., Добродеева Л.К. // Патент РФ №2729022 С1 от 03.08.2020; Способ прогнозирования эффекторной недостаточности цитотоксических клеток по увеличению концентраций в крови молекул sCD54, sCD56, sCD71 / Самодова А.В., Балашова С.Н., Добродеева Л.К. // Патент РФ № 2811001 С1 от 09.01.2024; Способ выявления риска формирования гиперчувствительности немедленного типа / Самодова А.В., Ставинская О.А., Добродеева Л.К., Карякина О.Е. // Патент на изобретение № 2582936 С2 от 06.04.2016) и 5 свидетельств о регистрации базы данных «Гематологические и иммунологические показатели крови взрослых жителей

г. Кандалакши Мурманской области» № 2023621326, 26.04.2023, «Показатели клеточного и местного иммунитета у жителей, проживающих в с. Ловозеро Мурманской области» № 2020620495, 17.03.2020; «Иммунологические показатели крови жителей пос. Ревда Мурманской области» № 2018621014, 06.07.2018; «Иммунологические показатели венозной и капиллярной крови до и после однократного холодового воздействия в период минимальной продолжительности светового дня у жителей г. Архангельска» № 2018621015, 06.07.2018; «Иммунологические показатели венозной и капиллярной крови жителей пос. Баренцбург арх. Шпицберген № 2020620494, 17.03.2020, которые могут быть использованы в функциональной диагностике для сравнительных научных исследований и сопоставления анализа с аналогичными показателями у лиц, проживающих в других регионах.

Степень достоверности и апробация работы. Достоверность результатов исследования обеспечивается достаточным количеством выборки, репрезентативностью комплексного обследования жителей Европейского Севера и Арктики РФ, обусловленного целью и задачами исследования, а также применением современных физиологических методов с определением гематологических, гемодинамических показателей, клеточного и гуморального компонентов иммунной системы, гормональной регуляции и особенностей нейромедиаторов, методов математической и статистической обработки. Диссертация апробирована и рекомендована к защите на заседании Ученого совета Института физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН, протокол № 5 от 29 мая 2026 г.

Материалы и основные положения работы докладывались и обсуждались лично в виде устных и стендовых докладов на III Международной научно-практической конференции (далее – НПК) «Медико-биологические проблемы в Арктике» (Апатиты, 2025), X Международной научной конференции «Инновации в спорте, туризме и образовании – icISTIS-2024» (Челябинск, 2024), Международном молодежном форуме «Неделя науки 2021» (Ставрополь, 2021); XXVIII

международной научной конференции «Ломоносов – 2021» (Москва, 2021); Международной конференции «Биомониторинг в Арктике» (Архангельск, 2020); I международной НПК «Арктические исследования: от экстенсивного освоения к комплексному развитию» (Архангельск, 2018); IOP Conference Series: Earth and Environmental Science «Arctic Biomonitoring» (Архангельск, 2018), международной научной конференции «Папанинские чтения», (Архангельск, 2017); Arctic Frontiers 2014. «Humans in the Arctic» (Tromso, Norway, 2014); Всероссийской конференции с международным участием «III Юдахинские чтения» (Архангельск, 2024); Всероссийской конференции с международным участием «II Лавёровские чтения – Арктика: актуальные проблемы и вызовы» (Архангельск, 2023); Всероссийской конференции с международным участием «Глобальные проблемы Арктики и Антарктики» (Архангельск, 2020); конференции по сбережению здоровья человека в Арктике (г. Архангельск, 2022); VII Всероссийской научной конференции с международным участием «Экологические проблемы северных регионов и пути их решения» (Апатиты, 2019); всероссийской научной конференции с международным участием «Влияние климатогеографических факторов Арктического региона на состояние здоровья трудоспособного населения» (Архангельск, 2018); II Всероссийской НПК «Медико-биологические проблемы в Арктике» (Апатиты, 2023); I Всероссийской научной конференции «Медико-биологические проблемы в Арктике» (Апатиты, 2019); конференции «Резервные возможности адаптации и компенсаторные реакции у людей, работающих в условиях Арктики» (Архангельск, 2014); XXII съезде Физиологического общества имени И.П. Павлова (Волгоград, 2013); VII Сибирском съезде физиологов (Красноярск, 2012); Всероссийской НПК «Адаптация человека на Севере: медико-биологические аспекты» (Архангельск, 2012); на заседаниях Ученого Совета Института физиологии природных адаптаций УрО РАН, ФИЦКИА им. академика Н.П. Лаверова УрО РАН (Архангельск, 2011-2026).

Личное участие автора в получении научных результатов. Личное участие соискателя заключается в непосредственном участии на всех этапах

планирования и выполнения работы, в том числе в ходе экспедиций в Мурманскую обл. и на арх. Шпицберген. Диссертантом были определены цель и задачи исследования, проблема, объем и методы исследования, разработана концепция. При реализации исследования соискатель составляла базы данных, проводила статистическую обработку полученных данных, подготовила научные статьи и монографии в соавторстве с сотрудниками Института физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН, Научного центра медико-биологических исследований адаптации человека в Арктике, разработала патенты на изобретения и представила рукопись диссертации.

Связь с планом научно-исследовательских работ. Диссертационное исследование выполнено в период с 2011 по 2026 гг. в соответствии с комплексным планом НИР ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН «Коммуникационная роль внеклеточного пула рецепторов в паракринной и системной регуляции процессов пролиферации, дифференцировки и апоптоза иммунокомпетентных клеток» (№ НИОКТР 01201354638, 2013-2015 гг.); «Соотношение содержания мембранных и внеклеточных дифференцировочных молекул в регуляции системного иммунного ответа» (№ НИОКТР АААА-А15-115122810185-3, 2016-2017 гг.); «Роль внеклеточного пула молекул адгезии и коротких пептидов в формировании и исходе адаптивных реакций человека на изменение светового режима» (№ НИОКТР АААА-А17-11033010123-0, 2017-2021 гг.); «Механизмы взаимодействия системных и местных иммунных реакций у лиц, работающих в условиях Арктики (пос. Баренцбург арх. Шпицберген, пос. Ревда и Ловозеро Мурманской области» (№ НИОКТР 122011800217-9, 2022-2024 гг.); «Регуляция состояния иммунологической реактивности женщин репродуктивного возраста, проживающих на северных и арктических территориях» (№ НИОКТР 125021902583-8, 2025-2026 гг.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности: диссертация соответствует паспорту специальности 1.5.5 – «Физиология человека и животных». В частности, п. 1 «Закономерности и механизмы поддержания

постоянства внутренней среды организма»; п. 3. «Закономерности и механизмы нервной и гуморальной регуляции, генетических, молекулярных, биохимических процессов, определяющих динамику и взаимодействие физиологических функций»; п. 10. «Закономерности и механизмы адаптации организма к факторам внешней среды (географическим, экологическим, социальным / зоосоциальным). Исследование профиля клеточных геномных и эпигенетических механизмов, определяющих устойчивость организма к комбинированному воздействию холода, гипоксии и других неблагоприятных факторов окружающей среды».

Легитимность исследования подтверждена этическим комитетом Института физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН (протокол б/н от 21.11.2013). Все участники исследования дали информированное согласие на их включение в группы обследования в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki, 2013), а также письменное разрешение на обработку персональных данных.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 77 печатных работ, в том числе 38 статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, из них 31 статья в научных журналах, индексируемых в Scopus и Web of Science, 13 – в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК Российской Федерации по специальности 1.5.5; 26 публикаций в сборниках материалов международных, всероссийских, региональных научных и научно-практических конференций, 3 монографии, 5 патентов на изобретение и 5 свидетельств о регистрации баз данных.

Структура диссертационной работы. Диссертация изложена на 301 странице и состоит из введения, четырех глав, заключения, списка сокращений, списка литературы, включающего 423 источника, из которых 172 – отечественных и 251 – иностранных, и приложения. Текст диссертации включает 20 рисунков и 106 таблиц.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Влияние климатических факторов Севера и Арктики на регуляцию адаптационных реакций

Комплексное воздействие природных факторов северных и арктических территорий, таких как низкие температуры, дефицит тепла и солнечного излучения, высокая влажность, значительные флуктуации иономагнитного поля, резкие изменения продолжительности светового дня, кислородная недостаточность и разреженность воздуха, может негативно воздействовать на физиологические процессы организма, его жизнедеятельности и трудоспособности (Бойко Е.Р., 2005; Панин Л.Е., 2010; Хаснулин В.И. с соавт., 2012; Литовченко О.Г., 2011; Черешнев В.А. с соавт., 2017; Борисова Н.В., Данилова Д.В., 2023; Луговая Е.А. с соавт., 2023; Добродеева Л.К., Самодова А.В., 2024).

В таблице 1 представлена характеристика природных факторов Архангельской, Мурманской областей и арх. Шпицберген. Архангельская область входит в состав Европейского Севера, Мурманская область находится за полярным кругом в Арктической зоне Российской Федерации, а архипелаг Шпицберген относится к Арктике – северной полярной области Земли. В связи с потеплением климата произошло сокращение территорий с абсолютно неблагоприятными условиями в северных и арктических регионах и расширение очень неблагоприятных, неблагоприятных, условно неблагоприятных зон со смещением их южных границ к северу (Виноградова В.В., 2021).

Север Европейской части России, по медико-климатическим данным, отличается дефицитом солнечной радиации. Суммарная радиация на Севере в сентябре в два раза, а в октябре в 5 раз меньше, чем в средней полосе РФ. Своеобразная фотопериодичность нарушает синхронность биологических ритмов и суточную периодичность митозов. Дефицит тепла и воздействие низких температур на рецепторную и сосудистую области легких обусловливают

гипертензию в малом круге кровообращения, что проявляется гипоксией различной степени выраженности, сопровождающейся формированием дыхательного и циркуляторного ацидоза, снижением парциального давления кислорода (pO_2) и повышением парциального давления углекислого газа (pCO_2) (Литовченко О.Г., Литвинова Н.С., 2024). Территория севера Европейской части России характеризуется повышенной активностью космического излучения и геомагнитных флюктуаций, что, в свою очередь, влияет на состояние клеточных мембран, обусловливает резкие реакции вазодилатации и вазоконстрикции с увеличением перфузии на 20-45 % (Чащин В.П. с соавт., 2014).

Таблица 1 – Характеристика природных факторов Архангельской, Мурманской областей и арх. Шпицберген

Фактор	Архангельская область	Мурманская область	Арх. Шпицберген
Климатический пояс	Умеренный пояс	Субарктический пояс	Арктический пояс
Природные условия территории	Условно-неблагоприятные	Неблагоприятные	Абсолютно-неблагоприятные
Период полярной ночи	с 20 декабря по 22 декабря	с 9 декабря по 2 января	с 28 октября по 14 февраля
Световой день в период полярной ночи	3 часа 54 мин.	0 ч. 00 мин.	0 ч. 00 мин.
Период полярного дня	20 июня	с 26 мая по 16 июля	с 20 апреля по 22 августа
Световой день в период полярного дня	21 час 32 мин.	24 часа 00 мин.	24 часа 00 мин.
Период с температурой воздуха ниже 0ºС	165-197 дней	180-210 дней	240-300 дней
Период с температурой воздуха выше 0ºС	168-200 дней	60-120 дней	60-90 дней
Период с температурой -30 °С	2-5 дней	5 дней и более	-11,3 °С
Период недостатка УФ-радиации	с ноября по февраль	с ноября по февраль	с октября по март
Период с влажностью 80 % и более	от 140- 235 дней	165 дней	360 дней
Период с влажностью 30 % и менее	весенне-летний период	летний период	–
Среднее значение кислорода в воздухе	314 г/м³	303 г/м³	231 г/м3

В условиях Севера и Арктики организм человека претерпевает комплексные адаптивные изменения. Это проявляется в перестройке метаболических

процессов, нейроиммуногормональной регуляции и физиологических функций. В результате формируются особые состояния, известные как «циркумполярный гипоксический синдром», «синдром полярного напряжения» и «полярный метаболический тип» (Бойко Е.Р., 2005; Панин Л.Е., 2010; Хаснулин В.И. с соавт., 2012; Солонин Ю.Г. с соавт., 2017).

В зимний период имеет значение и постоянное ощущение недостаточности тепла, и резкое охлаждение при выходе из помещения. Резкое охлаждение вне помещения индуцирует срочные реакции изменения гемодинамики, систематическое ощущение недостаточности тепла пролонгирует защитные реакции теплорегуляции (Бочаров М.И., 2015; Чащин В.П. с соавт., 2017).

Сужение легочных сосудов для снижения теплоотдачи создает дополнительную нагрузку на малый круг кровообращения, ускоряя его для оптимизации обмена веществ. Одновременно, вазоконстрикция поверхностных сосудов, направленная на минимизацию конвективных и радиационных потерь тепла, может повышать общее периферическое сопротивление и артериальное давление в системном кровообращении (Устюжанинова Н.В. с соавт., 1997).

Эндотелин-1 обеспечивает срочные реакции вазоконстрикции и вазодилатации. Эндотелиоциты обладают наиболее чувствительным рецептором к эндотелину-1: при низких концентрациях этого пептида увеличивается выведение натрия, диурез и синтез вазодилататора NO. Рецепторы эндотелина на гладких мышцах менее чувствительны и реагируют только на достаточно высокие концентрации, вызывая сужение сосудов и задержку натрия. Особенностью сосудов у северян является увеличенная плотность капиллярной сети, что защищает от тканевой гипоксии и улучшает кислородное и трофическое снабжение тканей (Авцын А.П., 1975; Милованов А.П., 1981; Устюжанинова Н.В., 1997). При этом повышается площадь капиллярной поверхности, но может увеличиваться и размер капиллярных петель, и диаметр капилляров, что влияет на активность агрегации клеток крови. Дефицит тепла и общее охлаждение организма оказывают и непосредственное влияние на становление системы эритрона, усугубляя

недостаточность оксигенации тканей. Кислородтранспортная функция крови чувствительна к действию низких температур и подвержена значительным изменениям при развитии патологических ситуаций (Ким Л.Б., 2014).

Тканевая гипоксия, формирующаяся у части населения Арктики, расценивается организмом как кровопотеря с развитием соответствующих реакций системы гемостаза. Эволюция обеспечила клетки сложной системой регуляции, позволяющей им эффективно адаптироваться к колебаниям доступности кислорода (Ларина И.М. с соавт., 2021). Эта система включает как немедленные, так и отсроченные ответы, и опирается на клеточные сенсоры (Blaber E.A. et al., 2017). Основной механизм быстрого ответа на гипоксию задействует факторы, индуцируемые гипоксией (HIF). При нормоксии их α-субъединицы подвергаются постоянному синтезу и деградации. В условиях гипоксии происходит стабилизация HIF-1α для экстренных реакций или HIF-2α для более длительных адаптаций (Anselm V. et al., 2017). Стабилизированные HIF-α мигрируют в ядро, где формируют транскрипционные комплексы HIF. Эти комплексы связываются с элементами ответа гипоксии (HRE) в промоторах генов, чувствительных к кислороду. В нормоксии пролилгидроксилазы (PHD) и фактор Хиппеля-Линдау (VHL) осуществляют гидроксилирование HIF-1α и HIF-2α, что приводит к их убиквитинированию и последующей протеасомной деградации. При гипоксии этот механизм ингибируется, предотвращая распад HIF-α. Вместо этого они накапливаются и, объединяясь с субъединицей HIF-β (Goodwin T.J., Christofidou-Solomidou M., 2018), образуют активный транскрипционный комплекс. Этот комплекс инициирует транскрипцию генов, ответственных за клеточную адаптацию к низкому уровню кислорода (Anselm V. at al., 2017).

Основной вклад в кислородную ёмкость крови вносят эритроциты и содержащийся в них гемоглобин, а также аффинность гемоглобина к кислороду. Лишь незначительная доля (около 1%) кислорода находится в крови в растворенном состоянии. В состоянии покоя, при прохождении через капилляры большого круга кровообращения, кровь отдает тканям примерно 5–6 см³

кислорода на каждые 100 мл, что составляет 25–30 % от общего объема, транспортируемого гемоглобином. В ответ на воздействие экстремальных факторов Севера происходит усиление кроветворения, что проявляется в повышении активности эритропоэтина – гормона, стимулирующего эритропоэз. Интенсификация эритропоэза сочетается с увеличенным распадом и снижением продолжительности жизни эритроцитов (Дёгтева Г.Н., 2004). С продвижением на Север наблюдается увеличение среднего объёма эритроцитов и гематокритной величины за счёт роста среднего объёма клеток крови. Например, средний объём эритроцита у мужчин в Заполярье достигает 100-118 мкм³, тогда как у жителей Архангельска – 94-98 мкм³. Также отмечается снижение средней концентрации гемоглобина в отдельном эритроците. При этом средняя концентрация гемоглобина в отдельно взятом эритроците у северян снижена до 0,26 пг/мкм³ при физиологической норме 0,33 пг/мкм³. Такие изменения указывают на изменение структуры эритроцита, а также синтеза и упаковки молекул гемоглобина в них (Петрова Н.Б. с соавт., 2020). Эритроциты в системе микроциркуляции определяют локальную гипоксию посредством изменения степени деоксигенации гемоглобина и сопрягают эту информацию с высвобождением вазодилататоров (АТФ и NO), которые локально повышают объемный кровоток и экссудацию плазмы (Тихомирова И.А., 2023). Агрегация эритроцитов является основной детерминантой кровяной вязкости в физиологических условиях (Мчедлешвили Г.И., 2002; Муравьев А.В., Чепоров С.В., 2009). Высвобождающиеся в процессе агрегации биологически активные вещества: серотонин, гистамин, адреналин способствуют вазоконстрикции, усилению проницаемости капилляров (Горизонтова М.П., 1986). «Монетные столбики» появляются при увеличении содержания серотонина, гистамина, простагландинов, кинина, ацетилхолина и ассоциированы с замедлением скорости течения крови в капиллярах (Соколова И.А., 2010).

Тромбоциты играют ключевую роль в адаптации жителей северных и арктических регионов к экстремальным условиям, регулируя свертываемость

крови и повышая устойчивость организма. Показано, что и у коренного населения, и переселенцев увеличивается содержание тромбоцитов, что связано с мобилизацией ресурсов организма в ответ на стресс-реакцию, вызванную низкими температурами, изменённым режимом освещённости (Громов А.А. с соавт., 2019). В ответ на экстремальные условия Севера у пришлых жителей выявлено усиление способности тромбоцитов к агрегации и высвобождению биологически активных веществ, что способствует поддержанию гемостаза (Дворянский С.А., Овчинников В.В., 2010; Громов А.А. с соавт., 2019). Начальный этап адаптации к высоким широтам (например, при переезде из средней полосы России в Арктику) характеризуется изменениями в системе крови. Установлено замедление и удлинение процессов свертывания и рекальцификации крови, а также снижение толерантности плазмы к гепарину. Одновременно происходит увеличение содержания и функциональной активности тромбоцитов, что связано с особенностями светового режима и нарушением витаминного баланса организма (Солонин Ю.Г., Бойко Е.Р., 2017).

В условиях гипоксии показано увеличение экспрессии гена интегрина α5, молекулы межклеточной адгезии ICAM-1 (CD54) на мультипотентных мезенхимальных стромальных клетках (МСК) после взаимодействия с активированными эндотелиальными клетками (ЭК) и может свидетельствовать о том, что недостаток кислорода усиливает экспрессию молекул межклеточного взаимодействия (Жидкова О.В. с соавт., 2024). При гипоксии (1 % O_2, 24 ч) происходит распад белка IkB, который подавляет NFkB. Известно, что активированный NFkB запускает экспрессию ICAM-1, что, вероятно, и объясняет наблюдаемое повышение концентрации этой молекулы (Winning S. et al., 2010).

В ответ на кислородное голодание (гипоксию) и физические нагрузки организм активирует гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему (Милованов А.П., 1981). На начальных этапах адаптации (срочная адаптация) доминируют процессы катаболизма. Гипоксия вызывает значительное напряжение адаптационных систем, что отражается в изменениях концентрации гемоглобина,

ферритина, трансферрина, активности ферментов, уровня креатинкиназы и мочевины (Pupis M., 2007; Williams A.G., Folland J.P., 2008; Saraykin, D.A., 2017; Макарова В.А. с соавт., 2023).

Увеличение водообмена при недостатке тепла предопределяет влияние мозгового натрийуретического пептида. Мозговой натрийуретический пептид (Nt-pro–BNP) обеспечивает сохранение внутриклеточного давления путем удержания натрия против градиента плотности (Hall C., 2004; Щербатюк О.В. с соавт., 2006; Никонова Е.С. с соавт., 2013).

Охлаждение является классическим активатором бурой жировой ткани, что обусловливает повышение уровня метаболизма за счет несократительного термогенеза (Cannon B., Nedergaard J., 2004; Degroot D.W., Kenney W.L., 2007; Nedergaard J. et al., 2007; Акимов Е.Б. с соавт., 2010; Saito M. et al., 2016). Термоактивные жировые ткани отличаются по особенностям влияния на метаболический процесс (Tran K.V. et al., 2012; Giralt M., Villarroya F., 2013; Virtanen K.A. et al., 2013). Пептид ирисин индуцирует экспрессию гена термогенина в клетках жировой ткани, преобразует белую жировую ткань в бурую, в которой жир очень быстро расщепляется и используется на нужды терморегуляции (Teufel A., 2002; Wrann C.D., 2013).

Таким образом, короткие пептиды, такие как ирисин, эндотелин-1 и мозговой натрийуретический пептид, выполняют разнообразные физиологические функции, связанные с регуляцией метаболизма, сердечно-сосудистой системы, костной ткани и других процессов в организме.

Есть сведения о влиянии коротких пептидов трофобластического β1-гликопротеина (ТБГ) на параметры клеточных и гуморальных компонентов иммунной системы, в частности на дифференцировку и цитокиновый профиль Т-регуляторных лимфоцитов (Treg) человека in vitro. Показано, что пептиды ТБГ не оказывали прямого модулирующего эффекта на дифференцировку Treg в культуре CD4+-клеток, поляризованных в фенотип Treg. В то же время пептиды ТБГ не влияли на жизнеспособность и число CD4+ – клеток в культуре in vitro.

Пептиды ТБГ не влияли на концентрацию провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, но снижали уровень IFN-γ, что определялось авторами исследования как благоприятный эффект (Тимганова В.П. соавт., 2024).

Охлаждение обуславливает реакцию катехоламинов и серотониновых вазомоторных аминов, вызывает дегрануляцию тканевых базофилов и отек дермы за счет действия медиаторов, что приводит к инфильтрации мононуклеаров, нейтрофилов, эозинофилов и повреждению эндотелия с отложением иммунных комплексов (Soter N.A. et al., 1993). Под воздействием холода на организм человека происходит снижение скорости кровотока по месту контакта с холодом, и активация влияния симпатической нервной системы с увеличением концентрации ее медиаторов (Kozyreva T.V., 2007; Шаповалов К.Г. с соавт., 2008; De Robertis E. et al., 2015; TOBY Protocol …, 2016; Zarubin A.A. et al., 2017).

Проживание человека в условиях Севера и Арктики требует от организма повышенного потребления белков и жиров. Адаптация обеспечивается активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной систем, а также глюкокортикоидов (ГКГ), что стимулирует липолиз и глюконеогенез. Под воздействием глюкокортикоидов в печени интенсифицируется синтез белка, что является важным фактором для перехода от кратковременных защитных реакций к устойчивой долговременной адаптации. Повышенная эффективность липидного обмена при этом позволяет организму переключаться на использование жиров как основного источника энергии, минимизируя затраты белка (Селятицкая В.Г., 2012; Безменова И.Н., 2023; Kolosova O.N. et al., 2023).

Распространенность высоких уровней содержания кортизола в крови у северян известна давно (Ткачев А.В., Раменская Е.Б., 1992; Губкина З.Д., 2000; Типисова Е.В., 2009). Глюкокортикоиды играют ключевую роль в трансформации кратковременных стрессовых реакций, инициированных катехоламинами, в механизмы долгосрочной адаптации. Их действие заключается не только в перераспределении метаболических ресурсов (мобилизация аминокислот для синтеза углеводов и жиров), но и в ограничении чрезмерных тканевых реакций

через механизмы обратной связи, регулирующие гормональную секрецию. Глюкокортикоиды интенсифицируют процессы катаболизма, обладают способностью подавлять синтез мукополисахаридов, ограничивающих связывание тканями воды и белков плазмы (Elenkov I.J., Chrousos G.P., 1999, 2006). Часть белков скелетной мускулатуры под влиянием кортизола распадается до аминокислот, которые используются для глюконеогенеза, концентрация сахара в крови возрастает, утилизация углеводов мышцами снижается и организм получает дополнительные ресурсы для поддержания активнодействующей ткани (Human biology: an evolutionary and biocultural perspective, 2012).

Известно, что после приема первой же дозы глюкокортикоидов отмечается увеличение концентраций циркулирующих эритроцитов, тромбоцитов и нейтрофилов. Максимального уровня гематологическая реакция достигает обычно через 4-6 часов после приема гормона, восстановление исходного состояния наступает только через сутки. Глюкокортикоиды вызывают активное перемещение нейтрофилов из пула маргинальных в пул циркулирующих клеток (Bagby G.C. et al., 1980), а затем стимулируют пролиферативные реакции с увеличением количества колониеобразующих миелоидных клеток в крови в 2-4 раза даже при однократном повышении концентрации кортизола в крови. Механизмы формирования лимфопении и моноцитопении под влиянием глюкокортикоидов до сих пор не совсем ясны: то ли это разрушение лимфоцитов (апоптоз, аутофагия, программированный некроз), то ли изменение миграции моноцитов и лимфоцитов, а может быть к этому причастны и метаболические эффекты кортизола. Большинство исследователей считают, что глюкокортикоиды индуцируют апоптоз митохондриальным путем. Одним из первых этапов апоптоза после взаимодействия рецептора клетки и глюкокортикоида является резкое снижение трансмембранного потенциала митохондрий, который не удается блокировать цитокинами, антиоксидантами и ингибиторами транскрипции (Zamzami N. et al., 1995). Фактически глюкокортикоиды блокируют активность белков p53 и Bcl-2, которые препятствуют появлению цитохрома С в цитоплазме

и ингибируют активность PAP-1 (p53-activated protein 1), гелизолина и протеинкиназы С, т.е. процесс митохондриально-опосредованного апоптоза (Renshaw S.A. et al., 2003; Григорьев М.Ю. с соавт., 2003). Имеются сведения о том, что глюкокортикоиды повышают экспрессию кальмодулина, регулирующего содержание внутриклеточного Ca^{++}. Агенты, блокирующие Ca^{++} и Mg^{++} эндонуклеазы, ингибируют апоптоз, обусловленный глюкокортикоидами, в частности, фрагментацию ядра (Baughman G. et al., 1991; Schwartzman R.A., Cidlowski J.A., 1993).

Адаптация к низким температурам сопровождается увеличением концентрации тиреоидных гормонов (T_3 и T_4) (Tsibulnikov S. et al., 2020). При этом функциональное состояние щитовидной железы и гипофизарно-тиреоидной системы тесно связано с фотопериодом: сочетание холодового воздействия с сокращением светового дня стимулирует тиреоидную активность (Дубинин К.Н. с соавт., 2012). Регуляторная роль тиреоидных гормонов распространяется на множество физиологических систем, включая терморегуляцию в условиях адаптации, иммунный ответ, механизмы защиты от окислительного повреждения и метаболическую перестройку. Их функциональная активность определяет пределы адаптационных резервов организма (Шатыр Ю.А. с соавт., 2024).

При воздействии неблагоприятных факторов северных территорий напряжение в системе гипофиз-гонады может сопровождаться увеличением средних значений уровней лютеинизирующего гормона (ЛГ), прогестерона и эстрадиола (Ткачев А.В. с соавт., 1991). У женщин увеличение содержания фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) происходит при постепенном формировании снижения овариального резерва и нарушении менструального цикла. Выраженное нарастание концентраций ФСГ отражает недостаточность подавляющего действия ингибинов А, В и эстрадиола на гипофизарном уровне (Суханов С.Г., 2013; Гаспаров А.С. с соавт., 2014). Концентрации гормонов у женщин репродуктивного возраста зависят от общего типа адаптивных реакций в зависимости от длительности проживания на северных территориях (Губкина

З.Д., 2004). Повышенные концентрации пролактина у женщин, проживающих на северных территориях, могут привести к недостаточности жёлтого тела, ановуляторным циклам и бесплодию. Известно, что гиперпродукция пролактина снижает уровни гонадотропинов, блокируя рецепторы ЛГ и ФСГ в гонадах и матке, вызывая преждевременный регресс жёлтого тела в яичниках (Адамян Л.В. с соавт., 2020).

Фотопериоды являются самыми стабильными и независимыми от деятельности человека ритмами, совпадающими с главным внешним периодическим фактором – вращением Земли (Wehr T.A., 2001). Смена фотопериодики является «предупреждающим» фактором для хронопериодической системы организма, осуществляющей координацию и модуляцию механизмов адаптации организма к воздействию стрессора (Заморский И.И., Пищак В.П., 2003). Контрастная динамика продолжительности светового дня в течение года в высоких широтах отрицательно влияет на здоровье населения. Заметное неблагоприятное влияние показателя на население проявляется с 62° с.ш. На этой широте продолжительность дня в начале января составляет около 4 часов (Золотокрылин А.Н. с соавт., 2012; Рагозин О.Н. с соавт., 2025).

На территории России выделяется обширная зона ультрафиолетовой недостаточности, лежащая севернее 58° с.ш. На юге этой зоны она отмечается в течение 3 месяцев (с середины ноября до середины февраля), увеличиваясь до 6-7 месяцев за северным полярным кругом. Ультрафиолетовая недостаточность более одного месяца отмечается севернее 62° с.ш. Резкие изменения температурного режима и освещенности истощают адаптационные резервы организма, повышая энергетические затраты человека на поддержание гомеостаза, что снижает общую работоспособность (Добродеева Л.К., Жилина Л.П., 2004; Зубаткина И.С. с соавт., 2012). Недостаток света негативно сказывается на метаболизме и психоэмоциональном состоянии. В условиях полярной ночи наблюдается угнетение иммунитета: снижается фагоцитоз нейтрофилов, содержание зрелых Т-

лимфоцитов, чаще регистрируются нейтропении, лимфопении и увеличение концентрации IgE и аутоантител. Данные изменения наиболее выражены у лиц с высокой чувствительностью к геомагнитным возмущениям (Добродеева Л.К., Патракеева В.П., 2018). Изменения магнитного поля Земли имеют значительные биологические последствия для человека (Деряпа Н.Р., Трофимов А.В., 1987). В периоды магнитных бурь в крови снижается общее содержание лимфоцитов, преимущественно за счёт уменьшения зрелых и активированных Т-лимфоцитов (Добродеева Л.К. с соавт., 1997). Во время магнитной бури происходит повышение вязкости крови в артериях, замедление кровотока в капиллярах, агрегация тромбоцитов (Ораевский В.Н. с соавт., 1996), изменение соотношения содержания лейкоцитов (Лушнов М.С. с соавт., 2007).

Увеличение продолжительности светового дня в зимне-весенний период оказывает возбуждающее действие на психоэмоциональную сферу и может привести к перевозбуждению и переутомлению (Кочан Т.И. с соавт., 2008; Шаламова Е.Ю. с соавт., 2025). Избыточное освещение в условиях полярного дня может индуцировать метаболические нарушения и артериальную гипертензию (Бочкарев М.В. с соавт., 2019). Эпифизарному гормону мелатонину (МТ) принадлежит важная роль в организации биоритмов. Он выступает «*мессенджером – ... основного эндогенного ритма, генерируемого супрахиазматическим ядром (СХЯ) и синхронизирующего все остальные биологические ритмы организма ... и корректором этого эндогенного ритма относительно ритмов окружающей среды*» (Зимина С.В. с соавт., 2016). Выраженный дефицит темного времени суток приводит к дисбалансу секреции эпифизом мелатонина (МТ) и его предшественника серотонина. Нарушение циркадного ритма секреции МТ влечет за собой десинхронизацию эндогенных биоритмов, что приводит к десинхронозу (Шаламова Е.Ю. с соавт., 2025). МТ является ключевым регулятором множества физиологических процессов, включая организацию суточных и сезонных ритмов, темпов физического развития и пубертата, эндокринной функции, терморегуляции, углеводного и липидного

гомеостаза, а также артериального давления. МТ обладает защитными свойствами (антиоксидантными, иммуномодулирующими), помогает бороться с депрессией и тревогой, способствует адаптации и облегчает течение неврологических заболеваний, в экспериментальных условиях способен пролонгировать продолжительность жизни (Швец А.В., 2013; Вишнякова М.А. с соавт., 2025).

В условиях полярного дня наблюдается заметное повышение тревожности, преобладание тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы, повышение содержания катехоламинов, кортикостероидов в крови (Бойко Е.Р., 2005; Цфасман А.З., Алпаев Д.В., 2011; Кычкина О.И. с соавт., 2024), а также снижение активности и умственной работоспособности (Цесарская Е.Н., 2011).

Наличие существенных сезонных и фотопериодических изменений установлено у практически здоровых людей. Показано, что в первые дни проживания человека на Севере в условиях полярной ночи выявлены значительные изменения в содержании лейкоцитов, С-реактивного белка, титра комплемента, которые постепенно нормализовались к 30–40-му дню пребывания. Установлено снижение содержания Т- и В-клеток в первый год проживания, по сравнению с таковыми у лиц, проживающих на Севере более 5 лет. Получены доказательства повышенной фоновой активности пролиферации лимфоцитов, цитокиновой активности и аутоантителообразования у жителей Европейского Севера и Арктики РФ (Губкина Л.В. с соавт., 2022; Каббани М.С. с соавт., 2023; Верещагина К.В. с соавт., 2023). Установлено, что напряжение иммунного фона ограничивает адаптационные ресурсы организма, замедляет возрастные процессы иммунной системы (Balashova S.N. et al., 2020; Юшков Б.Г. с соавт., 2021).

В период полярной ночи наблюдается выраженное угнетение иммунной системы: частота дефицита Т-лимфоцитов возрастает на 32,64±1,48 %, а показатели недостаточности фагоцитарной и гуморальной защиты барьерных органов увеличиваются в 2,5 и 3 раза соответственно. Напротив, полярный день характеризуется активизацией фагоцитоза нейтрофилов и антителообразования (Добродеева Л.К. с соавт., 1997; Добродеева Л.К., Жилина Л.П., 2004).

Выраженные сезонные колебания касаются не всех морфофункциональных свойств лейкоцитов. Так, в зимний период повышаются миграционная (48 %), фагоцитарная (11 %) активность нейтрофилов и сопротивляемость лейкоцитов средам с измененной осмолярностью (36–80 %). Адгезионная способность, морфометрические параметры и временные характеристики деформируемости клеток в течение года значимо не изменяются (Фёдорова М.З., Левин В.Н., 2001).

Нами было установлено, что у людей, проживающих в условиях Заполярья Кольского полуострова, выявлены признаки ингибиции переключения синтеза IgM на IgG, что в значительной степени ослабляет защитную функцию антител в тканях (Самодова А.В., Цыпышева О.Б., 2015), а иммунный профиль характеризуется снижением адаптационного потенциала, что выражается в замедлении пролиферации лимфоцитов и пониженном уровне естественных гликопротеидов по сравнению с жителями Ненецкого автономного округа (Патракеева В.П. с соавт., 2016).

Таким образом, согласно работам (Владимирский Б.М., 1980; Комаров Ф.И. с соавт., 1985) солнечная активность оказывает непосредственное влияние на биологические ритмы всех физиологических функций. При дефиците солнечной инсоляции снижается активность практически всех ферментных систем, что обусловливает напряжение механизмов регуляции обменных процессов и тканевого дыхания (Беневоленский Б.Н., Воскресенский А.Д., 1980; Новиков К.Ф. с соавт., 1982) и обусловливает риск формирования недостаточности энергетического резерва. Недостаток инфракрасного спектра существенно изменяет теплообмен и регуляцию поддержания теплового гомеостаза.

Электромагнитные возмущения оказывают влияние, прежде всего, на физико-химические процессы, а через них на активность и направленность биохимических реакций. Прямые биологические эффекты изменения электромагнитных колебаний на клеточные оболочки обусловлены снижением рецепторной активности клеток из-за изменений их ротационной поляризации и валентных углов связи (Владимирский Б.М., 1980; Gallo P. et al., 2010). В

литературе есть факты непосредственного влияния электромагнитных колебаний на клеточные оболочки. При воздействии КВЧ-излучения на кровь *in vitro* снижается содержание эритроцитов при одновременном повышении их объема и стимуляции регенераторных процессов (Логинов В.В. с соавт., 1999; Авдеенко В.С., 2003), а также увеличивается скорость оседания эритроцитов и активность их агрегации (Рыбалко С.Ю. с соавт., 2002).

Изменение концентрации клеток под влиянием электромагнитных колебаний происходит в результате перераспределения крови в артериоло-венозные шунты (Крупаткин А.И., Сидоров В.В., 2005). Артериоло-венулярные анастамозы создают пути движения крови в обход капилляров, обеспечивают перераспределение крови между отдельными частями органа, регулируют общее и местное давление крови, стимулируют венозный отток, являются путями коллатерального притока крови. Известно, что в артериальном звене главной рабочей структурой сосудистой стенки, обеспечивающей изменение просвета артериол, закрытие прекапиллярных сфинктеров и направление кровотока через артериоло-венулярные анастамозы, является мышечная ткань. Вены, имея незначительный мышечный слой, обладают большей растяжимостью, способны вмещать значительно больший объем крови, выполняя при этом роль депо (Залмаев Б.Е., Соболева Т.М., 1993).

Артериоло-венулярные анастомозы отличаются очень плотной симпатической иннервацией (Александров О.В. с соавт., 1981). Симпатическая адренергическая иннервация контролирует ёмкостную и обменную функции микроциркуляторного ложа (Поленов С.А., 2008). Для симпатических нейронов характерна множественность медиаторов, которые отличаются по времени появления и влияния на нервную регуляцию сосудистого тонуса.

Основным симпатическим адренергическим нейротрансмиттером является норадреналин. В качестве медиаторов могут выступать также дофамин, серотонин, вазопрессин, ангиотензин-II, соматостатин и галанин (Крупаткин А.И., Сидоров В.В., 2005). Реакции сосудов на норадреналин вазоконстрикторные, но

при воздействии α-адреноблокаторов через ß-рецепторы выявляется вазодилататорное действие (Ткаченко Б.И., 1984; Морман Д., Хеллер Л., 2000).

Основным медиатором парасимпатических реакций является ацетилхолин; в качестве котрансмиттеров могут быть нейропептид Y, энкефалин, нейротензин, вазоактивный интерстициальный пептид, гистидин-изолейцин и соматостатин (Морман Д., Хеллер Л., 2000; Поленов С.А., 2008). Нейропептиды первичных афферентов являются кандидатами не-адренергической и не-холинергической нейрогенной вазодилатации (Поленов С.А. с соавт., 1995). Нейропептиды сенсорных волокон вызывают вазодилатацию и увеличение площади обменной поверхности микрососудов, активности диффузии и повышают проницаемость сосудистой стенки для жидкости (Крупаткин А.И., Сидоров В.В., 2005). Парасимпатическая холинэргическая вазодилатация полностью эндотелий-зависима в артериолах и частично эндотелий-зависима в более мелких сосудах (Морман Д., Хеллер Л., 2000). Участие в регуляции гемодинамики мелких сосудов могут принимать нейропептиды, вазоактивный интерстициальный пептид и соматостатин.

Нет данных о влиянии величины свободных рецепторов на регуляцию адаптивных процессов у людей, проживающих в условиях Севера и Арктики РФ. Большинство исследователей анализируют функциональную роль отдельных мембранных и свободных рецепторов в процессах иммунного реагирования и констатируют факты увеличения концентрации свободных рецепторов при различных заболеваниях (Wang H.F. et al., 2019; Tarasova G.N. et al., 2021; Новиков В.В., Караулов А.В., 2022; Шелехин А.П. с соавт., 2023; Salafia G. et al., 2024; Piraner D.A. et al., 2025).

Так, CD5 передает костимулирующий сигнал при Т-клеточной активации, может рекрутироваться в район иммунного синапса и нарушать передачу активационного сигнала (Brossard C. et al., 2003). Лигандом CD5 является молекула CD72, взаимодействие CD5/CD72 является звеном активации Т-клеток с появлением хелперной функции; взаимодействие CD5/CD72 на поверхности В-

клеток является звеном механизма их созревания (Hollion S. et al., 2005). Молекула CD5 необходима для поддержания аутокринной продукции IL-10 (Gary-Gouy H. et al., 2002). Введение иммуноглобулинов приводит к увеличению содержания sCD5 (Noh G., Lozano F., 2001). CD6 связывается с CD166, относящимся к суперсемейству иммуноглобулинов. В крови его концентрация достигает 6 нг/мл, повышается с увеличением антител и криоглобулинемии (Ramos-Casals M. et al., 1998). Мембранная и растворимая формы CD14 могут связываться с грамотрицательными бактериями. Это говорит о том, что CD14 может играть роль в обнаружении и уничтожении интактных бактерий in vivo (Jack R.S. et al., 1995).

Все фракции sHLADR в высоких концентрациях способны супрессировать Т-клеточный ответ (Bakela K., Athanassakis I., 2018). Свободные молекулы HLADR в основном продуцируются активированными антигенпрезентирующими клетками, включая дендритные клетки, моноциты, макрофаги и В-лимфоциты. sHLA-DR распознает и связывается с комплексом TCR-CD4, который является его естественным лигандом (Kubysheva N. et al., 2018). Есть основания полагать, что sHLADR, индуцируя апоптоз CD4+ клеток, регулирует уровень иммунных реакций (Rebmann V. et al., 2003).

Для идентификации Т-регуляторных клеток (Treg) используются маркеры CD3, CD4, CD25 и FOXP3, в то время как маркер CD127 отсутствует. Дифференцировочные антигены CD4 и CD3 являются общими для хелперных Т-лимфоцитов, к которым Treg принадлежат. CD25, представляющий собой α-цепь рецептора IL-2 (IL-2Rα) и являющийся маркером активации, присутствует в высоких концентрациях на Treg. Функциональная роль Treg заключается в подавлении и регуляции иммунных реакций. Они играют ключевую роль в предотвращении гиперактивности иммунной системы, защите от аутоиммунных заболеваний и поддержании иммунного гомеостаза (Vignali D.A. et al., 2008; Акинфиева О.В., Бубнова Л.Н., 2010; Заморина С.А. и соавт., 2025).

Полагаем, что проблема адаптации человека к низким температурам, резко выраженной смене фотопериода, кислородной недостаточности, напряженности иономагнитного поля определяется изменением физиологических реакций, в том числе нейроиммунноэндокринной системы. Вопрос обеспечения адаптации к специфическим природным факторам северных и арктических территорий требует дальнейшего изучения. В настоящее время отсутствуют данные о функциональной значимости свободных рецепторов в реализации адаптивных и компенсаторных процессов у лиц, проживающих на северных и арктических территориях.

1.2 Образование свободных рецепторных молекул и их функциональная роль

В имеющейся литературе упоминание шеддинга – процесса схождения фрагментов плазматической мембраны клеток в среду при действии факторов различной природы было описано в статье авторов F. Doljanski, M. Kapeller в 1976 г. Предполагалось, что в результате изменения состава мембран некоторые поверхностные макромолекулы постоянно удаляются из клеток и играют важную роль в функционировании клеток. Показано, что одним из основных следствий шеддинга является изменение рецепторных свойств клеток (Doljanski F., Kapeller M., 1976; Тимошенко А.В. с соавт., 1990).

В настоящее время рассматриваются различные механизмы образования растворимых рецепторов: протеолитический шеддинг, альтернативный сплайсинг мРНК, кэппинг с последующим эндоцитозом, агрегация гетеродимеров, высвобождение рецепторов из внеклеточных везикул (микровезикул, экзосом).

Шеддинг представляет собой высокоспецифический и строго контролируемый механизм, зависящий от селективной активации внеклеточных цинкзависимых матричных протеиназ и внутриклеточных протеолитических ферментов. Свободная форма рецепторов характеризуется более низкой молекулярной массой по сравнению с полноразмерной мембранной формой

рецептора, и её формирование может быть результатом действия одного или обоих механизмов. Свободная форма рецептора фактора стволовых клеток CD117 возникает в результате альтернативного сплайсинга мРНК и протеолитического расщепления. Синтез конкретной свободной формы рецептора строго контролируется типом клетки и совокупностью регуляторных сигналов, воздействующих на неё (Новиков В.В. с соавт., 2007-2008; Новиков В.В., 2022).

Имеются разные мнения о причинах сбрасывания клеткой мембранных рецепторов; например, что сбрасывание рецепторов происходит при снижении функциональной активности, в том числе при покое клетки (Amar F. et al., 2021; Schlichtner S. et al., 2023). Ряд авторов предполагает, что сбрасывание рецепторов необходимо для их обновления (Sills E.S. et al., 2022; García-Escobar A. et al., 2022). Тот факт, что интенсивность формирования антигенреактивных рецепторов ассоциирована с восстановлением способности клетки к иммунному ответу, позволил утверждать, что замена рецепторов необходима клетке для её дифференцировки (Sun S. et al., 2021). Увеличение концентрации циркулирующих (свободных, s-форм) компонентов мембраны клетки изменяет состояние межклеточного пространства и может приводить к различным последствиям, в том числе изменять эффективность иммунной защиты (Глазанова Т.В. с соавт., 2025). Наиболее широко распространено мнение, что шеддинг рецепторов осуществляют активированные клетки (Villazala-Merino S. et al., 2020); установлено повышение содержания внеклеточных сигнальных молекул под влиянием интерферонов (Irani Y.D. et al., 2023), продуктов секреции полиморфноядерных лейкоцитов (Vaillant A.A. et al., 2024).

Кроме того, увеличение концентрации растворимых рецепторов в межклеточном пространстве посредством шеддинга позволяет клеткам осуществлять паракринную регуляцию, воздействуя на соседние клетки. Литературные данные свидетельствуют о том, что аналогичный процесс обновления происходит в отношении рецепторов инсулина (Kitamura T. et al., 2004) и цитокина IL-2 (Costs E. et al., 2008). Разрешение этих проблем

необходимо для оценки воздействия биологически активных молекул, находящихся в межклеточном пространстве, на функциональную активность клетки, а также для понимания процессов, связанных с утилизацией и клиренсом свободных клеточных рецепторов. Именно факторы межклеточного пространства обеспечивают экспрессию рецепторов, интенсивность соединения с лигандом и эффективность проведения сигнала. Кроме того, содержащиеся в межклеточной жидкости вещества инициируют обратные реакции шеддинга, толерантности и инертности клетки.

Количество рецепторов на клеточной поверхности может меняться не только посредством шеддинга и альтернативного сплайсинга мРНК, но и кэппинга, при котором рецепторы концентрируются на одном участке клетки, образуя шапочку «кэп» и затем интернализуются в результате эндоцитоза.

Есть мнение, что процесс агрегации гетеродимеров может приводить к формированию сывороточных форм. Такой способ существования свободной формы характерен для молекулы HLA DR, которая образуется не только путем альтернативного сплайсинга пре-м-РНК (Claus R. et al., 2000) или шеддинга нейтральными сериновыми протеазами (человеческой лейкоцитарной эластазой – HLE или катепсином G) (Hughes A.E.O. et al., 2023), но и в результате агрегации гетеродимеров между собой (Bakela K., Athanassakis I., 2018).

Растворимые рецепторы могут образовываться путём высвобождения рецепторов из внеклеточных везикул, таких как экзосомы и микровезикулы.
Внеклеточные везикулы содержат белки, липиды, функционально активные рибонуклеиновые кислоты (мРНК, микроРНК, рРНК, тРНК и др.), обеспечивающие коммуникацию и взаимодействие между различными клетками и тканями (Valadi H. et al., 2007; Simpson R.J. et al., 2008).

Взаимодействие между клеткой, продуцирующей внеклеточные везикулы (донором), и клеткой, получающей сигналы (реципиентом), происходит через следующие пути:

– активацию внутриклеточных сигналов, белки на мембране везикул напрямую взаимодействуют с клеткой-реципиентом, запуская внутриклеточные сигнальные каскады;

– протеолитическое расщепление мембранных белков везикул вблизи рецепторов клетки-реципиента изменяет передаваемый сигнал;

– интеграцию и перенос молекул: внеклеточные везикулы могут сливаться с мембраной клетки-реципиента, высвобождая свое содержимое (белки, нуклеиновые кислоты и т.д.) непосредственно в цитоплазму;

– фагоцитоз внеклеточных везикул клетками-реципиентами (Mathivanan S. et al., 2010).

Высвобождение везикул во внеклеточное пространство является реакцией на специфические стимулы, которые могут быть как частью нормальной физиологической активности клеток, так и ответом на патологические сигналы (Cocucci E. et al., 2009; Tannetta D. et al., 2014).

Выделяют три основных подтипа внеклеточных везикул в зависимости от размера и происхождения: экзосомы, микровезикулы и апоптотические тельца (György B. et al., 2011).

Экзосомы представляют собой мембранные везикулы размером от 30 до 100 нм, которые образуются и секретируются различными клетками, способные доставлять биологически активные молекулы, в том числе белки, РНК и ДНК не только к соседним клеткам, но и в другие органы и ткани, перемещаясь с током крови и лимфы. Экзосомы попадают во внеклеточное пространство благодаря процессу, в котором мультивезикулярные тельца, находящиеся внутри клеток, соединяются с клеточной мембраной и высвобождают свое содержимое. Все типы клеток секретируют экзосомы во внеклеточную среду посредством слияния мультивезикулярных телец с плазматической мембраной. Благодаря своей способности сливаться с клетками, экзосомы могут выступать переносчиками растворимых рецепторов, доставляя их из одной клеточной популяции в другую. Это предполагает, что существует вероятность переноса рецептора в клетки,

которые обычно его не экспрессируют. Циркулирующие экзосомы и их содержимое могут быть транспортированы к органам, расположенным на значительном расстоянии от их клеточного происхождения (Ратушняк М., Семочкина Ю.П., 2020).

Микровезикулы (эктосомы) – это мембранные пузырьки размером 50-1000 нм, содержащие специфические липиды, белки, нуклеиновые кислоты, факторы роста, рецепторы цитокинов, хемокинов. В отличие от экзосом, микровезикулы формируются непосредственно на внешней мембране клетки. Высказано предположение, что эти циркулирующие везикулы образуют резервуар биоэффекторов или макромолекул для межклеточной передачи сигналов/адгезии на большие расстояния при модификации эндотелия, ангиогенезе, презентации антигенов, иммуносупрессии, дифференцировке и других состояниях (Martínez M.C. et al., 2006; Valadi H. et al., 2007; Skog J. et al., 2008; Viaud S. et al., 2009; Sheldon H. et al., 2010).

Показано высвобождение микровезикулами растворимого рецептора LHCGR (Лютеинизирующий гормон/Хорионический гонадотропин) из трансфицированных клеток и эксплантатов плаценты. Микровезикулы, содержащие LHCGR, нейтрализуют естественные лиганды (лютеинизирующий гормон или хорионический гонадотропин человека), образуя растворимые комплексы, которые препятствуют взаимодействию этих гормонов с тканеспецифическими рецепторами-мишенями. Изменяя опосредованную гормонами клеточную активацию тканей-мишеней, секретируемый циркулирующий sLHCGR может действовать как физиологический модулятор гормональной функции и/или как ингибитор гормональной функции (Chambers A.E. et al., 2011). Известны случаи опосредованного микровезикулами переноса рецептора трансферрина (Harding C. et al., 1983).

Апоптотические тельца представляют собой подтип внеклеточных везикул, характеризующийся наибольшим размером (1-5 мкм) и гетерогенным содержимым, включающим органеллы и фрагменты ядерного материала.

Их образование является следствием апоптотических процессов, приводящих к запрограммированной клеточной гибели (Pavani K.C. et al., 2017).

Необходимо отметить, что важную роль в механизме образования внеклеточных форм рецепторов отводится аденилатциклазной системе, которая передаёт внешние сигналы внутрь клетки, что приводит к изменению ее активности путем активации протеинкиназ. Реакция клетки на стимулы регулируется цАМФ. Уровень активации клетки и специфика её ответа напрямую зависят от концентрации цАМФ и его взаимодействия с соответствующими макромолекулами внутри клетки. Несмотря на возможные колебания, концентрации цАМФ и цГМФ во внеклеточной среде всегда в 3-10 раз выше, чем внутри клеток, и не имеют тенденции к снижению до внутриклеточных значений. Концентрации аденилатциклаз внутри и снаружи клетки устанавливаются за счет их активного транспорта из цитозоля против градиента концентрации, при этом внутриклеточные метаболические процессы не оказывают влияния на это распределение (Werner K. et al., 2011). В работе предстоит выяснить, как изменяется концентрация цАМФ, цГМФ в механизме образования сывороточных рецепторов лимфоцитов у лиц, проживающих в условиях Севера и Арктики РФ.

Изменения концентрации свободных рецепторов протекают на фоне истощения клеток по АТФ и активации или ингибирования ряда клеточных ферментов (Тимошенко А.В. с соавт., 1990).

Влияние свободных дифференцировочных антигенов и костимулирующих молекул на клетку может осуществляться посредством различных механизмов. Растворимые формы дифференцировочных антигенов, обладая схожей с мембранными формами аффинностью к лигандам, вероятно, действуют путем связывания лиганда и блокирования его взаимодействия с рецепторами клеток-мишеней (Новиков В.В. с соавт., 2007, 2008; Новиков В.В., 2022). Этот механизм позволяет регулировать активность и концентрацию лиганда (например, цитокина). Параллельно растворимая форма рецептора, связываясь с цитокином, предохраняет его от протеолитического расщепления и, следовательно,

инактивации. Некоторые растворимые цитокиновые рецепторы выполняют роль эндогенных белков-носителей, связывая и транспортируя цитокины (Пальцев М.А., Иванов А.А., 1995).

Растворимые рецепторы на поверхности экзосом играют ключевую роль в их специфическом связывании с клетками-мишенями, что обеспечивает эффективную доставку биологических молекул, включая белки, липиды и нуклеиновые кислоты (Турчинец А.М., Яковлев А.А., 2023).

Мембранные белки CD36 и CD47, идентифицированные в экзосомах, секретируемых клетками опухолей различной локализации (Hurwitz S.N. et al., 2016), являются важными клеточными и экзосомальными компонентами, взаимодействующими с широким спектром молекул, участвующих в передаче сигналов и регулирующих многие процессы (Юнусова Н.В. с соавт., 2018).

На поверхности экзосом обнаружены рецепторы, специфичные к ростовым факторам, цитокинам, компонентам сигнальных путей и липопротеинам низкой плотности. Эти рецепторы опосредуют рецептор-зависимый трансцитоз экзосом через гематоэнцефалический барьер (Турчинец А.М., Яковлев А.А., 2023).

1.3 Соотношение концентрации свободных и мембранных рецепторов

Сведения, касающиеся соотношения концентрации свободных рецепторов в межклеточном пространстве и содержания соответствующего мембранного рецептора на клетке, неоднозначны. Известно, что увеличение концентрации циркулирующих компонентов мембраны клетки изменяет состояние межклеточного пространства и может приводить к различным последствиям, в том числе изменять эффективность иммунной защиты. Следует отметить, что до сих пор до конца не изучен вопрос, на каком именно этапе своего развития происходит освобождение мембраны клеток от рецепторов. По мнению ряда авторов, внеклеточные сигнальные молекулы продуцируются и сбрасываются активированными клетками (Brieva J.A. et al., 1990; Hwang C. et al., 1993; Rhynes V.K. et al., 1993; Новиков В.В. с соавт., 2008), которые участвуют в

механизмах обратной связи, направленных на ограничение чрезмерной активации иммунной системы и обеспечение терминации иммунных реакций.

Есть мнение, что повышение экспрессии дифференцировочных молекул не всегда влечет за собой увеличение содержания внеклеточных форм (Schulz R. et al., 1995). В физиологических условиях свободные формы мембранных антигенов находятся в состоянии динамического равновесия. Дисбаланс концентрации свободной формы любого мембранного антигена способен дестабилизировать гомеостаз и модулировать иммунный ответ. Экспрессия генов мембранных и растворимых форм дифференцировочных антигенов имеет различные механизмы регуляции. Так, концентрация сывороточного рецептора к IL-2 коррелирует с уровнем мембранной рецепции (Smith K.A., 1988). Установлено статистически значимое увеличение содержания mCD23, sCD23 и IgE у людей с атопией (Bujanowski-Weber J. et al., 1989; Reddy M.M. et al., 1992; Sabbah A. et al., 1993).

Вместе с тем есть противоположные данные о том, что на фоне снижения содержания в крови клеток CD50+ и CD54+ увеличиваются концентрации растворимых молекул CD50 (ICAM-3) и CD54 (ICAM-1), например, при обструктивной болезни лёгких (Kubysheva N. et al., 2009). Снижение содержания mCD71 при повышенной концентрации sCD71 отмечено у лиц с бета-талассемией (Kossiva L. et al., 2003). Высвобождение растворимого CD21 с поверхности B- и T-клеток зависело от времени и коррелировало с параллельным снижением экспрессии гена мембранного рецептора CD21 (Frémeaux-Bacchi V. et al., 1996).

Есть сведения о том, что увеличение содержания CD10+ и sCD10 происходит синхронно. CD10, также известный как CALLA, нейтральная эндопептидаза (NEP) или энкефалиназа, представляет собой цинк-зависимую металлопротеазу, ферментативная активность которой заключается в гидролизе пептидных связей в брадикинине, энкефалине и субстанции P. Кластер CD10 обнаруживается как на здоровых, так и на опухолевых клетках различных тканей – в эпителиальных клетках легких, мочевыделительной и половой систем, желудочно-кишечного тракта, желчных протоках, молочной и поджелудочной

желез, а также в клетках стромы нервной системы и костного мозга (Greaves M. et al., 1983; Shipp M., Look A.T., 1993; Harris N.L. et al., 1994). CD10 является маркером, экспрессирующимся на поверхности гемопоэтических клеток, находящихся на разных стадиях развития, таких как незрелые Т- и В-лимфоциты, а также на В-клетках в зародышевых центрах лимфоидных фолликулов и на гранулоцитах. Повышение экспрессии гена данного фермента определяет активизацию иммунокомпетентных клеток с увеличением возможности отвечать на множество воспалительных пептидов и предопределяет их пролиферацию (Shipp M., Look A.T., 1993; Rossi M.I. et al., 2003). Подавление экспрессии гена CD10 сопровождается снижением содержания нейтрофильных гранулоцитов, лимфоцитов, моноцитов и их эффекторной активности (Hirashima M. et al., 1997). Активное сбрасывание CD10 тоже понятно, поскольку активность пролиферации Т- и В-лимфоцитов в любой, даже слабовыраженной иммунной реакции в сотни раз превышает уровень, необходимый для развития эффективного иммунного ответа. Феномен этот известен давно, но до сих пор необъясним. Можно предположить, что удаление излишней или промежуточной лимфопролиферации обеспечивается не только апоптозом, но и шеддингом сигнальных молекул, сопровождающих или инициирующих пролиферацию.

Однако на сегодняшний день конкретные данные о том, как изменяется концентрация свободных и мембранных рецепторов, отсутствуют. Сбрасывают ли иммунокомпетентные клетки рецепторы на других этапах развития иммунных реакций, неизвестно.

1.4 Взаимосвязь концентрации свободных рецепторов с субстратом, уровнем цитокинов, циркулирующих иммунных комплексов в биологических жидкостях

Благодаря сохранению функциональности внеклеточных доменов, рецептор способен взаимодействовать со своим специфическим субстратом (Новиков В.В., 2022). Имеются сведения о том, что, как правило, увеличение концентраций свободной формы рецептора в результате шеддинга происходит

при увеличении концентрации в межклеточной среде самого субстрата. Такая закономерность показана относительно свободного рецептора к IL-2 и данного провоспалительного цитокина (Costs E. et al., 2008), доказана в отношении рецепторов адгезии и липопротеинов низкой плотности (Zhang X. et al., 2002), подтверждена для TNF-α, мембранного (mTNFR) и свободного (sTNFR) рецепторов. В норме концентрация растворимого рецептора к TNF-α до 100 раз превосходит уровень самого TNF-α (Wajant H. et al., 2003). Активность TNF-α находится под значительным влиянием свободных рецепторов, которые связывают и нейтрализуют этот цитокин. Растворимые рецепторы способны блокировать взаимодействие TNF-α с мембранными рецепторами, что приводит к нарушению проведения сигнала. Кроме того, они могут выполнять функцию переносчиков, защищая цитокин от разрушения протеазами и продлевая его пребывание в циркуляции в крови (Barash J. et al., 2003). Предполагается, что TNF-α и его мембранные и растворимые рецепторы образуют интегрированную биологическую систему, активность которой модулируется концентрацией составляющих ее компонентов и скоростью их клиренса (Chan F.K., 2000).

Обнаруженная закономерность была подтверждена в наших исследованиях для следующих пар: sCD23 и IgE, sCD71 и трансферрин, sFasL и TNF-α, sCD25 и IL-2. При этом наблюдалась зависимость эффекта от концентрации исследуемого вещества (Самодова А.В., Добродеева Л.К., 2012; Добродеева Л.К. с соавт., 2013, 2014). Это даёт основание заключить, что свободные рецепторы дифференцировочных антигенов регулируют чувствительность клетки к субстрату.

Причины увеличения концентрации свободных рецепторов цитокинов в биологических жидкостях являются предметом активного обсуждения. В межклеточном пространстве присутствуют свободные цитокиновые рецепторы, которые, связываясь с цитокинами, блокируют их взаимодействие с клеточными рецепторами. Таким образом, они модулируют уровень активных цитокинов в

биологических жидкостях, обеспечивая их оптимальную концентрацию (Новиков В.В. с соавт., 2007).

Сбрасывание цитокиновых рецепторов и других дифференцировочных антигенов активированными клетками является механизмом down-регуляции иммунного ответа. Уменьшение количества этих молекул на клеточной мембране снижает чувствительность клеток к проведению сигнала и ослабляет иммунную реакцию. Имеются также противоречивые сведения о влиянии концентрации цитокинов на активность шеддинга. Установлено, что сбрасывание лейкоцитами лейкоцитарного иммуноглобулинового рецептора повышается под влиянием IL-10 и IFN-γ и резко увеличивает концентрацию LILRA3, а TNF-α, напротив, резко снижает уровень mRNA и экспрессию LILRA3 (An H. et al., 2010). Повышение уровня растворимых рецепторов цитокинов может быть обусловлено чрезмерной экспрессией альтернативно сплайсированных мРНК в мононуклеарных лейкоцитах и диссоциацией комплексов, состоящих из цитокина и его рецептора (Stepanets O.V. et al., 2003).

Имеется подтверждение указанных соотношений между IFN-γ и свободным его рецептором. Насыщенность плазмы sCD163-рецептором, фиксирующим комплекс гаптоглобин-гемоглобин, отмечена только при избытке комплекса гаптоглобин-гемоглобин в крови (Møller H.J. et al., 2010; Plevriti A. et al., 2024).

С увеличением концентрации IL-6 происходит повышение его растворимого рецептора sIL-6 (Радаева О.А., Новикова Л.В., 2012; Alghamdi A., Alissa M., 2025). Сигналы от IL-6 передаются клеткам двумя различными механизмами: классическим путем, когда IL-6 связывается с мембранным рецептором, и транссигналингом, при котором IL-6 взаимодействует с растворимой формой рецептора. Рецептор IL-6 (IL-6R) экспрессируется на поверхности гепатоцитов, моноцитов, макрофагов и лимфоцитов. Растворимый рецептор IL-6 (sIL-6) опосредует полиорганное воздействие IL-6. В связи с этим для более точной оценки клинической значимости IL-6 рекомендуется определять его концентрацию в комплексе с растворимым рецептором (Troncale S. et al., 2006).

Создается твёрдое убеждение, что внеклеточные рецепторы также создают комплексы, ассоциаты и гораздо реже являются свободными. То, что сегодня определяется как внеклеточный пул, составляет очень малую часть продуктов деятельности клеток, которые в действительности содержатся в межклеточном пространстве. Показана способность sCD21 связывать iC3b, что представляет собой потенциальный механизм, с помощью которого свободный рецептор может участвовать в транспорте опсонизированных иммунных комплексов (Karampoor S. et al., 2018). CD50 и CD18 входят в состав циркулирующих ассоциатов CD18-CD54 и CD18-CD50 (Новиков В.В. с соавт., 2008; Ferapontov A. et al., 2025).

Известно, что свободные молекулы HLA DR способны существовать в межклеточном пространстве в виде стабильного комплекса с CD74 антигеном (Balakrishnan C.K. et al., 2022).

Обнаружены растворимые комплексы функционально-ассоциированного антигена 1 лимфоцитов (LFA-1), содержащие α- и β-цепи (Evans B.J. et al., 2006). Возможно, что образование ассоциатов, комплексов вообще широко распространено в разных системах. Например, белки острой фазы С-реактивный белок, сывороточный амилоид А, аполипопротеин А1 циркулируют в крови уже в ассоциации с разными классами липопротеинов (Deng S. et al., 2022). И, хотя функциональный смысл этой ассоциации не вполне понятен, ясно одно, что формирование их в межклеточной среде тормозит поступление ненасыщенных жирных кислот в клетки.

Образующийся в межклеточном пространстве или крови комплекс может диссоциировать с восстановлением свойств исходного состояния. Можно только предполагать, по аналогии с комплексом антиген-антитело, что диссоциация комплекса возможна при изменении pH среды, температуры и состояния свертывающей системы крови, а также при тканевой гипоксии.

Формирование комплексов на клеточной мембране – достаточно известное явление. Давно доказана кластеризация CD18-содержащих интегринов (LFA-1 и Mac-1) на поверхности клеток (Elemer G.S., Edgington T.S., 1994; Lub M. et al.,

1997). CD9 находится в комплексе с CD36, CD46, CD63, CD81, CD82 и участвует в передаче клеточных сигналов для адгезии и миграции (Israels S.J. et al., 2001; Justo B.L., Jasiulionis M.G., 2021).

Олигомеризация интегринов на плазматической мембране приводит к повышению аффинности и общей авидности взаимодействия β2-интегринов с ICAM-1 (CD54) (Sun H. et al., 2020). Одним из таких взаимодействий является взаимосвязь трансмембранного белка CD47 и белка регуляции сигнала SIRPα (signal regulatory protein alpha) или CD172a. В составе CD47 – иммуноглобулиноподобный V-образный домен на N-терминальном конце, высокогидрофобный 5-членный трансмембранный сегмент и вариабельный по длине цитоплазматический С-концевой домен. Дисульфидные связи между Ig-доменом и трансмембранным сегментом обеспечивают взаимодействие с лигандом и проведение сигнала внутрь клетки (Logtenberg M.E.W. et al., 2020).

Рецепторные молекулы на поверхности иммунокомпетентной клетки связывают стимулирующий лиганд и сшиваются с ним. Небольшие локальные кластеры сшитых рецепторов наиболее эффективны в передаче активационного сигнала. Напротив, очень интенсивная сшивка может привести вместо проведения сигнала к кэппингу с последующим эндоцитозом и утилизацией клеткой комплекса. Процесс кэппинга возможен только при активном клеточном метаболизме и при наличии активирующего вещества. Таким образом, кэппинг является быстрым индикатором, свидетельствующим о том, что в результате сшивки рецепторов на поверхности мембраны клетки возник сигнал.

Шеддинг рецепторов в межклеточную среду не зависит от наличия лиганда, сшивки и активности клеточного метаболизма. Возможно, что шеддинг как раз свидетельствует о том, что клетка не имеет возможности реагировать на биологически активное вещество.

Некоторые модели показывают, что наличие лиганда индуцирует шеддинг. Так, связывание лиганда HMGB1 (High Mobility Group Box 1) с рецептором конечных продуктов гликирования белков RAGE приводит к увеличению

концентрации сывороточного рецептора sRAGE, который является мощным ингибитором RAGE-сигнальных путей, конкурируя за лиганды и препятствуя чрезмерной активации системы RAGE (Yan S.F. et al., 2010).

Описаны и механизмы лиганд-независимого шеддинга, т.е. процессов, при которых активация рецептора (например, Notch) происходит без участия лиганда. Такие механизмы могут быть связаны с эндоцитозом, сортировкой рецепторов в разных эндоцитных компартментах или другими факторами. Так, рецептор Notch может быть активирован независимо от лиганда через активность белка Dx. Dx связывается с внутриклеточным доменом Notch и индуцирует эндоцитоз полноразмерного Notch через раннюю эндосому к поздней эндосоме. Для активации требуется локализация Notch на поздней эндосомальной ограничительной мембране (Palmer W.H., Deng W.-M., 2015).

Но в большинстве случаев наличие лиганда или другие стимулы (например, изменение ионных концентраций, клеточные сигналы) активируют шеддазы-ферменты, стимулируя шеддинг. Цинкзависимое металлопротеиназное семейство metzincin, известное как ADAM (белок, содержащий дезинтегрин и металлопротеиназный домен 10), отвечает за протеолитическое высвобождение мембранных рецепторов, что проявляется в образовании sCD163 и sLRP1 (Etzerodt A. et al., 2014; Gorovoy M. et al., 2010). Основными ферментами, ответственными за выделение, являются ADAM10 и ADAM17; ADAM17 также называют TNF-превращающим ферментом (TACE) (Levine S.J., 2004). Установлено, что протеолитическое расщепление RAGE регулируется при повышенной концентрации внутриклеточного Ca^{2+} (Galichet A. et al., 2008).

Метаболизм клетки и клеточная активность также влияют на шеддинг, поскольку активация протеаз и внутриклеточных сигнальных путей, регулирующих шеддинг, зависит от клеточного состояния и активности. Так, наши исследования показали, что концентрация растворимых рецепторов трансферрина (sCD71) в крови зависит от метаболизма железа в клетке. При повышенной потребности клеток в железе увеличивается число рецепторов

трансферрина, соответственно, возрастает и концентрация sCD71 в крови. При избытке железа концентрация sCD71 снижается (Добродеева Л.К. с соавт., 2013, 2023). Под влиянием активных форм кислорода возникает сбрасывание фрагментов мембран – ганглиозидов, важнейших составных компонентов многих мембранных рецепторов (Герасимов А.М. с с соавт., 1998).

Таким образом, согласно работам Новикова В.В. (2000–2025 гг.), свободные формы рецепторов иммунокомпетентных клеток представляют собой иммунорегуляторные молекулы, интегрированные в сложную сеть взаимодействий, определяющих функционирование иммунной системы. Сохраняя свою структуру и функциональность, они способны специфически взаимодействовать с соответствующими субстратами, обеспечивая тем самым выполнение своей роли. Эти реакции могут приводить к различным биологическим эффектам, включая нейтрализацию, блокировку, активацию и стимуляцию. Следует отметить обратимость образовавшегося комплекса, проявляющуюся в его способности к диссоциации и восстановлению исходных компонентов. Свободные рецепторы могут оказывать ингибирующее влияние на клеточные контакты, хемотаксис и иммунный ответ, функционируя в качестве регуляторов обратной связи (Самодова А.В., Добродеева Л.К., 2012, 2019, 2025; Добродеева Л.К. с соавт., 2013, 2014, 2023; Самодова А.В., Цыпышева О.Б., 2015; Добродеева Л.К., Самодова А.В., 2024).

Немаловажной проблемой в изучении внеклеточного пула рецепторов является определение физиологических пределов содержания свободных рецепторов лимфоцитов в венозной крови практически здоровых людей. Однако, несмотря на большое количество литературных данных по изучению внеклеточного пула рецепторов и данных научных сотрудников школы В.В. Новикова, нормативов их концентраций у практически здоровых людей нет. Литературные сведения касаются количественных референсных возможностей диагностических реактивов и динамики изменения концентрации внеклеточного пула при различном течении патологического процесса в сравнении с небольшой

группой доноров (Новиков В.В., Караулов А.В., 2022; Okita R. et al., 2024; Salafia G. et al., 2024; Piraner D.A., et al., 2025).

Изучение функциональной роли свободных рецепторов лимфоцитов в реализации адаптивных процессов у жителей, проживающих на северных и арктических территориях, показывает несомненную актуальность и значимость для физиологической науки. Важным направлением является разработка критериев оценки физиологических функций человека на основе выяснения спектра и концентраций свободных рецепторов лимфоцитов у лиц Севера и Арктики.

Остаются не до конца изученными вопросы:

– физиологических пределов концентрации свободных рецепторов лимфоцитов у практически здоровых людей;

– физиологической роли циркулирующих комплексов, в составе которых находятся рецепторы и корецепторы;

– причин сбрасывания свободных рецепторов лимфоцитов во внеклеточную среду;

– механизмов накопления свободных рецепторов лимфоцитов;

– влияния низких температур, контрастной фотопериодики, кислородной недостаточности, напряженности иономагнитного режима на концентрацию свободных рецепторов лимфоцитов.

Результаты автора, представленные в главе 1, опубликованы в статье и двух монографиях: **Самодова, А.В.** Роль внеклеточного пула рецепторов в регуляции иммунного гомеостаза / **А.В. Самодова** // Успехи физиологических наук. – 2025. –Т. 56, № 4. – С. 79-104. – DOI: 10.7868/S3034611825040055; Добродеева, Л.К. Адгезия и агрегация клеток периферической венозной крови у жителей высоких широт / Л.К. Добродеева, **А.В. Самодова**. – Екатеринбург: УрО РАН, 2024. – 216 с. ISBN 978-5-7691-2575-1; Добродеева, Л.К. Общие механизмы иммунной регуляции у человека в условиях Арктики / Л.К. Добродеева, **А.В. Самодова**, В.П. Патракеева., С.Н. Балашова. – Екатеринбург: УрО РАН, 2026 – 192 с. ISBN 978-5-7691-2633-8.

ГЛАВА 2 ОРГАНИЗАЦИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Организация исследования

Исследование организовано и проведено на базе лаборатории регуляторных механизмов иммунитета Института физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН (г. Архангельск Архангельской области, посёлки Коношского района Архангельской области) и в ходе экспедиций на арктические территории РФ (г. Апатиты, г. Кандалакша, пос. Ревда, пос. Ловозеро Мурманской области; пос. Баренцбург архипелага Шпицберген) при сотрудничестве с Научно-исследовательским центром медико-биологических проблем адаптации, Научно-исследовательской базой «Баренцбург» Кольского научного центра Российской Академии наук (НИЦ МБП КНЦ РАН) (г. Апатиты, Мурманской области).

Исследование включало 4 этапа: теоретико-методологический, организационно-методический, научно-исследовательский, аналитико-синтетический (рис. 1).

Первый теоретико-методологический этап заключался в анализе научно-методической литературы и систематизации работ, посвященных исследованию влияния климатических факторов Севера и Арктики на регуляцию адаптационных реакций, образованию свободных рецепторных молекул и их функциональной роли; формулировке методологического аппарата исследования. Второй организационно-методический этап включал подбор методов исследования, установление количественно-качественных характеристик сывороточных рецепторов лимфоцитов крови у жителей Архангельской, Мурманской областей и арх. Шпицберген, определение объёма и состава выборки, поиск факторов, ассоциированных с повышенными концентрациями сывороточных рецепторов лимфоцитов.

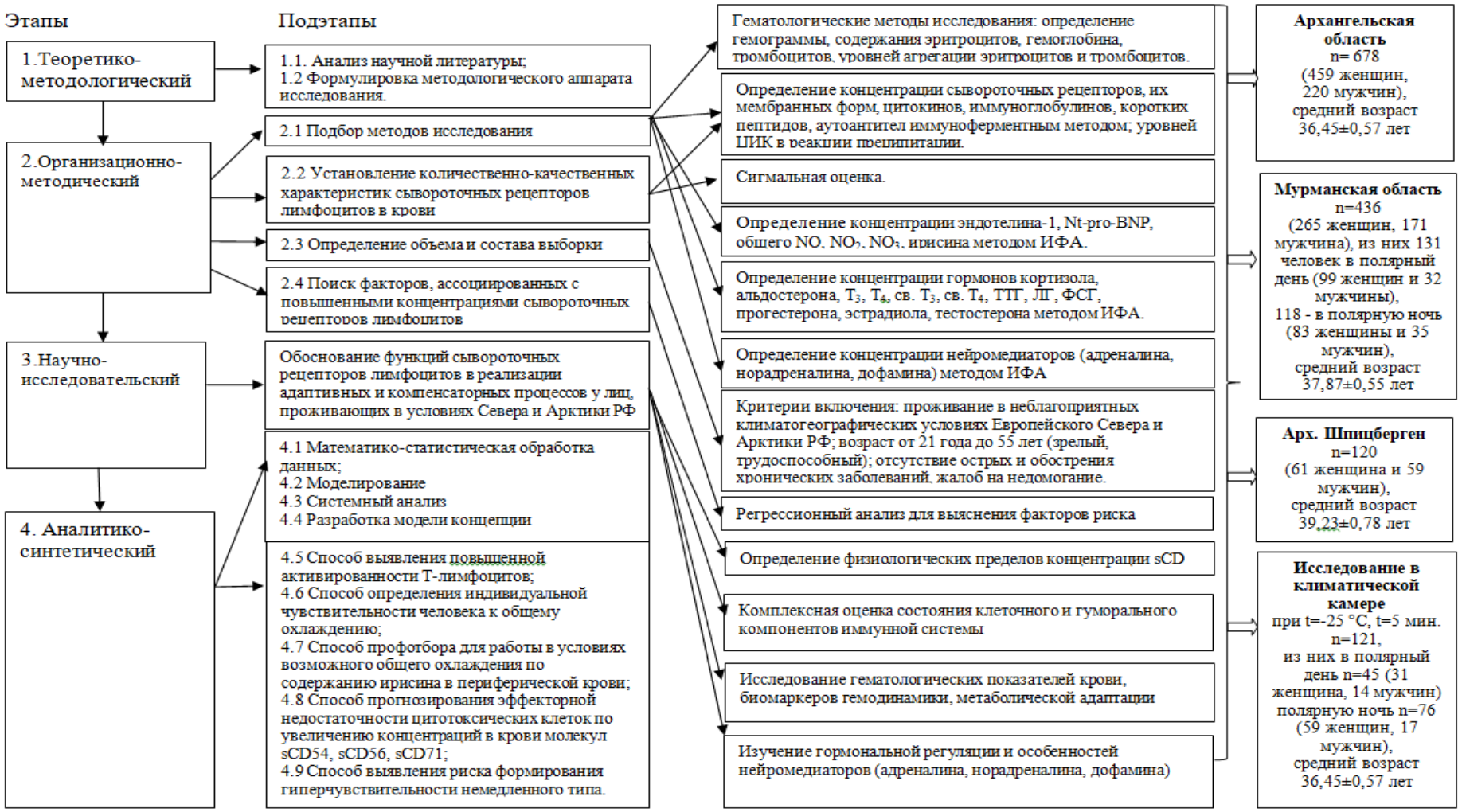


Рисунок 1 – Схема дизайна исследования

Проводилось поперечное одномоментное обследование жителей Севера и Арктики Европейской части России в периоды полярной ночи и полярного дня на территориях Архангельской и Мурманской областей и в период полярного дня на территории полярного архипелага Шпицберген в виду сложности организации и проведения экспедиционных работ.

В таблице 2 представлена характеристика природных факторов исследуемых территорий на момент проведения исследования.

Таблица 2 – Характеристика природных факторов Архангельской, Мурманской областей и арх. Шпицберген на момент проведения исследования

Фактор, ед. изм.	Архангельская обл.		Мурманская обл.		Арх. Шпицберген
Период исследования, месяц. год	12.2017-2020 г.	06.2018-2019 г.	12.2017-2018 г.	06.2019, 2021 г.	07-08.2017 г.
Продолжительность светового дня, час., мин.	04 ч. 49 мин. 04 ч. 02 мин. наим. прод. светового дня	21 ч. 19 мин. 21 ч.30 мин. наиб. прод. светового дня	02 ч. 21 мин. 0 час. 00 мин. полярная ночь	24 ч.00 мин. полярный день	24 ч. 00 мин. полярный день
Средняя температура воздуха, ºС	-3,0, -8,0	+10,0 +16,0	-8,0 -11,0	+6,5; +12,9	+6,0
Мин. температура,ºС	-14, -27	0, -3	-22, -26	+1	+5
Макс. температура,ºС	0, +1	+30	0, +1	+28	+11
Атмосферное давление, мм рт. ст	750-766	757-770	735-744	746-757	744-729
Парциальное давление O_2, мм .рт. ст.	149,31	159,57	145,42	154,81	149,52
Весовое содержание кислорода в воздухе, г/м^3	312,42	290,5	309,52	292,35	288,98
Кол-во дней с геомагнитными возмущениями, дней	2-7	2-3	3-7	2-5	–
Скорость ветра, м/с	2,4-3,4	1-7	1,6-2,6	3-8	2,2
Влажность воздуха, %	88-92	56-79	90	54-75	75
Кол-во дней с осадками, дней	4-12	5-9	8	9	16-17

На территории Архангельской области комплекс природных факторов на момент проведения исследования в период наименьшей продолжительности светового дня характеризовался недостаточностью солнечной радиации, а в период наибольшей продолжительности светового дня – избытком солнечной радиации, преобладанием положительных температур. Характерными особенностями Мурманской области в период полярной ночи являлись полное отсутствие инсоляции и устойчиво низкие температуры, что является предпосылками развития северной гипоксии, в период полярного дня наблюдался избыточный приток солнечной радиации и устойчивое превышение температуры воздуха над нулевой отметкой. В условиях полярного архипелага Шпицберген воздействие природных факторов на человека обусловлено максимальной продолжительностью светового дня, развитием северной тканевой гипоксии.

Согласно периодизации, принятой Международным симпозиумом по возрастной периодизации в Москве (1965 г.), нами обследованы люди в возрасте от 21 до 55 лет, что соответствует среднему (зрелому) возрасту: первый период 22–35 лет для мужчин, 21–35 – для женщин; второй период 36–60 лет для мужчин, 36–55 – для женщин.

Для обоснования изменения концентрации сывороточных рецепторов адгезии (sCD54) и биомаркера гипоксии (sCD71), их функциональной роли в адаптивных процессах у лиц, проживающих на Европейском Севере, были созданы условия моделирования влияния холодового фактора. Проведено обследование 121 практически здорового лица, проживающих в г. Архангельске, до и сразу после нахождения в климатической камере УШЗ-25Н в течение пяти минут при температуре -25°С. Исследование проводили в утренние часы (8.00-10.00 ч.). Добровольцы в медицинских хлопчатобумажных халатах и сменной обуви, находились в климатической камере в положении стоя в состоянии покоя. Определяли артериальное давление, ЧСС, температуру кожи и слухового прохода, а также проводили забор крови из вены непосредственно перед посещением климатической камеры и сразу после выхода из неё.

В диссертационном исследовании представлены результаты работы (2011-2023 гг.), выполненной в соответствии с планами научных исследований Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института физиологии природных адаптаций Уральского отделения Российской академии наук в лаборатории регуляторных механизмов иммунитета (директор – заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор Лилия Константиновна Добродеева).

Объём выборки определялся количеством лиц, добровольно принявших участие в исследовании. Все исследования проводились в соответствии с требованиями Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований (1964 г., 2013 г.), а также одобрены и утверждены комиссией по биомедицинской этике при ИФПА УрО РАН (выписка из протокола от 21.11.2013). Все участники исследования были информированы о цели, задачах и ходе проведения исследования. На основании анализа медицинской документации и результатов обследования врачебной комиссией в период профилактических осмотров на момент обследования добровольцы не имели острых и обострения хронических заболеваний, заболеваний эндокринной и половой систем и жалоб на недомогание.

Для обоснования обследования необходимого количества лиц и установления у них нормативных диапазонов сывороточных рецепторов лимфоцитов, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, использовали требование Международной Федерации Клинической Химии и Лабораторной медицины (IFCC) для обоснования нормативных пределов (референтных интервалов) показателя, у которого ранее не было установленных норм (1980 г.). Согласно рекомендациям IFCC, для расчёта референтного интервала (РИ) непараметрическим методом требуется как минимум 120 референтных значений (РЗ). Для определения пределов РИ параметрическим методом необходимо более 200 РЗ (Solberg H.E., 1986). Поскольку распределение выборки нормальное и применялись параметрические

методы, то количество обследованных лиц для обоснования нормативных пределов концентрации свободных рецепторов у лиц, проживающих в Архангельской, Мурманской обл., достаточное.

На арх. Шпицберген население посёлка Баренцбург на момент обследования составило 495 человек. Нами обследовано 120 практически здоровых лиц, что составляет ¼ от всех жителей. Полагаем, что количество обследованных лиц достаточно для обоснования нормативных пределов концентрации сывороточных рецепторов лимфоцитов и соответствует исследованию средней точности при уровне значимости $p < 0,05$ по методике К.А. Отдельновой (1980) (табл. 3). Для жителей Архангельской, Мурманской областей исследование характеризуется повышенной точности при $p < 0,05$ и средней точности при $p < 0,01$ (табл. 3).

Все обследованные женщины и мужчины являются практически здоровыми лицами, работниками 1 категории труда (Сан Пин 2.2.4.548-96.2.2.4). Женщины, согласно анкетным данным, относились преимущественно к репродуктивному возрасту от 20 до 49 лет (89,92 %), находились в фолликулиновой фазе менструального цикла (73,98 %).

Таблица 3 – Определение объема выборки по методике К.А. Отдельновой

Уровень значимости (p)	Уровень точности		
	Ориентировочное знакомство	Исследование средней точности	Исследование повышенной точности
0,05	44	100	400
0,01	100	225	900

Критерии включения:

– лица, родившиеся и проживающие на северных и арктических территориях Европейской части РФ более 10 лет;

– пол женский, пол мужской;

– возраст от 21 до 55 лет;

– добровольное подписание формы информированного согласия;

– отсутствие острых и обострения хронических заболеваний, заболеваний эндокринной и половой систем и жалоб на недомогание.

Критерии исключения:

– лица, проживающие на северных и арктических территориях Европейской части РФ менее 10 лет;

– возраст менее 21 и более 55 лет;

– отказ от участия в обследовании;

– наличие заболеваний и жалоб на недомогание, сказывающихся на трудоспособности.

Установление количественно-качественных характеристик сывороточных рецепторов лимфоцитов крови у жителей Архангельской, Мурманской областей и арх. Шпицберген проводилось с помощью сигмальной оценки. Поиск факторов, ассоциированных с повышенными концентрациями сывороточных рецепторов лимфоцитов, устанавливали с помощью метода множественного регресионного анализа. Потенциальными факторами рассматривали повышенные концентрации кортизола и дофамина у жителей Арктики.

Третий научно-исследовательский этап заключался в обосновании функций сывороточных рецепторов в реализации адаптивных и компенсаторных процессов у лиц, проживающих в условиях Севера и Арктики РФ, на схеме дизайна представлен 5 блоками и соответствует задачам исследования. Логика дизайна исследования была направлена на возможность реализации поставленных задач. Определение физиологических пределов концентрации сывороточных рецепторов лимфоцитов в крови у практически здоровых жителей Севера (1-й блок) позволило впервые установить нормативные концентрации свободных рецепторов в крови у здоровых людей, постоянно проживающих в северных регионах, что в дальнейшем позволит более точно интерпретировать результаты анализов у данной популяции.

Комплексная оценка состояния клеточного и гуморального компонентов иммунной системы (2-й блок) проводилась для выявления роли и значимости функций сывороточных рецепторов в процессах активизации, дифференцировки, апоптоза иммунокомпетентных клеток, цитокиновой регуляции,

аутоантителообразования, активности транспортных белков крови, фагоцитоза нейтрофильных гранулоцитов, контактного взаимодействия клеток, клиренса с формированием циркулирующих иммунных комплексов.

Изучение гематологических и гемодинамических показателей крови (3-й блок) у жителей Севера и Арктики РФ в периоды полярной ночи и полярного дня, а также в исследовании в холодовой камере позволило выявить особенности взаимосвязи агрегации клеток крови с уровнем сывороточных рецепторов лимфоцитов в адаптационных механизмах регуляции гемодинамики по сохранению оптимального уровня окигенации и трофического обеспечения тканей в зависимости от сезона года.

Исследование гормональной регуляции и особенностей концентрации нейромедиаторов (адреналина, норадреналина, дофамина) (4-й блок) показало функциональную значимость повышенных уровней выше физиологических пределов концентрации сывороточных рецепторов лимфоцитов у жителей Арктики в компенсаторных механизмах адаптации и проводилось в контексте 3 и 4 задач для поиска взаимосвязей и факторов, ассоциированных с повышенными концентрациями сывороточных рецепторов лимфоцитов.

Четвёртый аналитико-синтетический этап исследования включал математико-статистическую обработку полученных данных; обоснование нормативных пределов концентрации сывороточных рецепторов (с использованием сигмальной оценки); оценку соотношения содержания клеток с мембранными формами и концентраций сывороточных рецепторов (с применением анализа значений темпов прироста); моделирование взаимосвязей уровней сывороточных рецепторов лимфоцитов с параметрами клеточного и гуморального компонентов иммунной системы, гематологическими, гормональными показателями, концентрацией катехоламинов (для оценки взаимосвязей между показателями использовали корреляционный анализ Пирсона, для описания этих связей применяли кластерный, регрессионный, дисперсионный анализы); разработку концепции

функциональной роли сывороточных рецепторов лимфоцитов в реализации адаптивных и компенсаторных процессов у лиц, проживающих на Европейском Севере и Арктике Российской Федерации; написание рукописи работы.

В рамках аналитико-синтетического этапа разработаны способы эффекторной недостаточности цитотоксических клеток по увеличению концентраций в крови молекул sCD54, sCD56, sCD71 (Способ прогнозирования эффекторной недостаточности цитотоксических клеток по увеличению концентраций в крови молекул sCD54, sCD56, sCD71 / Самодова А.В., Балашова С.Н., Добродеева Л.К. // Патент РФ № 2811001 С1 от 09.01.2024, выявления повышенной активированности Т-лимфоцитов (Способ выявления повышенной активированности Т-лимфоцитов / Самодова А.В., Ставинская О.А., Добродеева Л.К. // Патент на изобретение №2502998 С1 от 27.12.2013), определения индивидуальной чувствительности человека к общему охлаждению (Способ определения индивидуальной чувствительности человека к общему охлаждению / Ставинская О.А., Добродеева Л.К., Самодова А.В., Зубаткина О.В. // Патент РФ №2691074 С1 от 10.06.2019; профотбора для работы в условиях возможного общего охлаждения по содержанию ирисина в периферической крови (Способ профотбора для работы в условиях возможного общего охлаждения по содержанию ирисина в периферической крови / Самодова А.В., Добродеева Л.К. // Патент РФ №2729022 С1 от 03.08.2020, риска формирования гиперчувствительности человека немедленного типа (Способ выявления риска формирования гиперчувствительности немедленного типа / Самодова А.В., Ставинская О.А., Добродеева Л.К., Карякина О.Е. // Патент на изобретение № 2582936 С2 от 06.04.2016).

Таким образом, сформированный дизайн исследования позволяет дать функциональную роль сывороточных рецепторов лимфоцитов в реализации адаптивных и компенсаторных процессов у лиц, проживающих на Европейском Севере и Арктике РФ.

2.2 Методы исследования

Кровь для исследования брали из локтевой вены в объеме 10 мл в 9-10 часов утра, натощак. Сыворотку отделяли от эритроцитов центрифугированием, а затем замораживали.

Для обоснования функций сывороточных рецепторов лимфоцитов в реализации адаптивных и компенсаторных процессов у лиц, проживающих в условиях Севера и Арктики РФ, проведено исследование:

гематологических показателей системы крови с определением лейкоцитарной формулы, содержания эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, уровней агрегации эритроцитов и тромбоцитов;

клеточного иммунитета с изучением содержания лимфоцитов с рецепторами CD3+, CD4+, CD8+, CD10+, CD16+, CD23+, CD25+, CD54+, CD56+, CD3+CD16+CD56+, CD3-CD16+CD56+, CD62L+, CD71+, HLA DR II, CD95+;

гуморальных компонентов иммунной системы с изучением в сыворотке крови концентрации внеклеточных рецепторов sCD25, sCD71, sCD23, sCD54, sCD62L, sCD16, sCD56, sFasL, sApo-1/Fas, иммуноглобулинов классов A, M, G, E, цитокинов TNF-α, IL-1β, IL-4, IL-6, IL-10 и IFN-γ, аутоантител к фосфолипидам, фосфатидиловой кислоте и двухцепочечной ДНК, циркулирующих иммунных комплексов в составе с IgA, M, G;

биомаркеров, связанных с изменениями гемодинамики – концентрации эндотелина-1, мозгового натрийуретического пептида Nt-pro-BNP, общего NO, эндогенного NO_2, нитрата (NO_3) и *маркера метаболической адаптации*, *активатора термогенеза* – концентрации ирисина;

гормональной регуляции с определением концентрации гормонов кортизола, альдостерона, Т3, Т4, св. Т3, св. Т4, ТТГ, ЛГ, ФСГ, прогестерона, эстрадиола, тестостерона;

особенностей нейромедиаторов по изучению концентраций адреналина, норадреналина, дофамина.

Гемограмму (методом О.Н. Григоровой, 1956) подсчитывали в мазках крови, окрашенных по методу Романовского-Гимза. Гематологические параметры определяли с помощью анализатора Sysmex XS-500i. Агрегацию эритроцитов определяли при микроскопии разбавленной крови по методу В.А. Левтова, С.А. Регирера, И.Х. Шадриной (1982) (Левтов В.А. с соавт., 1982), а также при микроскопическом наблюдении в тонком мазке крови (Ашкинази И.Я, 1986, 1977). Агрегацию тромбоцитов и лейкоцитов изучали методом световой микроскопии в мазке крови (Петрищев Н.Н., Папаян Л.П., 1999). Фагоцитарную активность нейтрофилов определяли с помощью тест-набора «Реакомплекс» (г. Чита). Выделение мононуклеаров из периферической крови проводили по методу A Böyum (1968), содержание фенотипов лимфоцитов изучали в непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием моноклональных антител («МедБиоСпектр», «Сорбент», г. Москва). Динамика изменения содержания фенотипов лимфоцитов при увеличении концентрации сывороточных рецепторов лимфоцитов в физиологических пределах подтверждена методом проточной цитометрии с помощью аппарата Epics XL фирмы Beckman Coulter (США) реактивами «Immunotech a Beckman Coulter Company» (Франция).

Определение содержания лимфоцитов с рецепторами CD3+CD16+CD56+, CD3-CD16+CD56+, проведённое на проточном лазерном цитофлюориметре «Epics XL» («Beckman Coulter», США), и концентраций катехоламинов выполнено к.б.н. Патракеевой В.П.

Общее количество лейкоцитов определяли в камере Горяева. Для этого брали в пробирку с 400 мкл 3% уксусной кислоты, подкрашенной синькой (к 3 мл ледяной уксусной кислоты добавляли 97 мл воды в краску). В пробирку с кислотой пипеткой закапывали 20 мкл крови с гепарином. Полученную смесь взбалтывали перед просмотром под микроскопом и исследовали в камере Горяева на малом увеличении без иммерсионного масла (Когосова Л.С., 1978).

Содержание лейкоцитов изучали в мазках крови, которые вначале 2 мин. фиксировали красителем по Май-Грюнвальду, а затем 20 мин. окрашивали по Романовскому-Гимзе. Приготовленные мазки рассматривались под микроскопом при иммерсионном увеличении объектива ×90 и окуляра ×10 с подсчетом 100 клеток на клавишных лабораторных счетчиках. Состав лейкоцитарной формулы выражался в процентах.

Нейтрофильный лейкоцитоз устанавливали при содержании нейтрофильных гранулоцитов $>5,5\times10^9$ клеток/л, дефицит содержания нейтрофильных гранулоцитов (нейтропения) – $<2,0\times10^9$ клеток/л, лимфоцитоз –> $3,0\times10^9$ клеток/л, лимфопению – при $<1,5\times10^9$ клеток/л и моноцитоз – 0,6 и более $\times10^9$ клеток/л.

Сразу после взятия крови выдели лейкоцитарную массу из цельной крови по методу A. Boyum (1968). Кровь с антикоагулянтом – этилендиаминтетраацетатом выдерживали при комнатной температуре 40 мин. для оседания эритроцитов, после чего плазму наслаивали в пробирку с 2 мл фиколла-урографина плотностью 1,077 г/мл. Полученную смесь центрифугировали 30 мин. на 1500 оборотов/мин. В результате центрифугирования кровь разделялась на 4 фракции: первая фракция на дне пробирки содержит эритроциты; вторая фракция – это раствор градиентного вещества; третья фракция, расположенная над градиентом в виде светлого кольца, представляет собой суспензию лимфоидных клеток; четвертая фракция образована плазмой и тромбоцитами. Образовавшиеся клетки («кольцо») переносили в третью пробирку и доводили раствором Хенкса до общего объема 10 мл. После дважды проводили дополнительное центрифугирование отмытых форм по 10 мин на 1500 оборотов/мин. Осторожно отсасывали пипеткой жидкость до 1 мл. Готовую клеточную взвесь раскапывали на предметные стекла в объеме 0,02 мл, высушивали их при комнатной температуре и фиксировали в 70 % метиловом спирте 40 мин. для последующей постановки непрямой иммунопероксидазной реакции.

Время с момента взятия крови до фиксации клеток, подготовленных для фенотипирования, не превышало 100 минут. Затем на высушенную каплю наносили 20 мкл 0,3% раствора перекиси водорода на 10 минут для блокады эндогенной пероксидазы. Образец промывали 5 раз в 100 мкл физиологического раствора, наносили 20 мкл хорошо перемешанного раствора моноклональных антител, инкубировали в течение часа при комнатной температуре под чашкой Петри на влажной бумаге. Препараты промывали 5 раз в 100 мкл физиологического раствора, затем наносили 20 мкл хорошо перемешанного пероксидазного конъюгата, также инкубировали в течение часа при комнатной температуре под чашкой Петри на влажной бумаге. За 10 минут до окончания инкубации готовили раствор хромогена: в 10 мл физиологического раствора растворяли 1 таблетку хромогена и после ее полного растворения добавляли 100 мкл аптечного 3 % перекиси водорода. Препараты промывали 5 раз 100 мкл физиологического раствора. Наносили 200 мкл раствора хромогена и инкубировали от 1 до 10 мин. под визуальным контролем до появления окрашивания. Затем препараты также промывали 5 раз 100 мкл физиологического раствора. Ядра клеток докрашивали раствором бриллиантового зеленого. После высушивания образцов добавляли 20 мкл 50 % глицерина и считали число клеток с коричневой зерноватостью при объективе микроскопа ×90 окуляре ×10.

Для выявления поглотительной способности нейтрофилов использовали следующую методику: смесь 100 мкл латекса и 100 мкл крови с гепарином перемешивали и ставили в термостат на 30 мин. (при температуре аппарата 37 ºС). Затем из пробирки отсасывали надосадочную жидкость, а оставшуюся взвесь перемешивали и делали из нее мазок. Предметные стекла с мазками высушивали при комнатной температуре, фиксировали в смеси Никифорова 20 мин. и окрашивали по Романовскому-Гимзе 40 мин. Отмытые и высушенные предметные стекла микроскопировали при увеличении ×90 объектива и ×7 окуляра. Полученные результаты оценивались с помощью фагоцитарного

показателя (процента фагоцитирующих клеток из числа сосчитанных нейтрофилов), и фагоцитарного числа (количество поглощенных одним активным нейтрофилом частиц).

В сыворотке крови определяли концентрацию сывороточных рецепторов sCD25, sCD71, sCD23, sCD54, sCD62L, sCD16, sCD56, sFasL, sApo-1/Fas реактивами «Bender MedSystems» (Германия) с помощью иммуноферементного метода, используя иммуноферментный анализатор Evolis фирмы «Bio-RAD» (Франция). В модели изучения рецептора и моноклонального антитела к нему определяли содержание соответствующих кластеров дифференциации. Концентрации цитокинов, иммуноглобулинов, трансферрина («Bender MedSystems», Германия), аутоантител к фосфолипидам, фосфатидиловой кислоте, двухцепочечной ДНК («Seramnum Diagnostica», Германия), эндотелина-1 («RnD Systems», США), ирисина («BioVendor», Чехия), мозгового натрийуретического пептида Nt-pro-BNP, NO, NO_2, NO_3 («Biomedica», Австрия), кортизола («DBC», Канада), альдостерона, Т3, Т4, св. Т3, св. Т4, ТТГ, ФСГ, ЛГ, прогестерона, эстрадиола, тестостерона («Вектор Бест», Россия) в сыворотке крови и нейромедиаторов норадреналина, адреналина, дофамина в плазме крови («Bender MedSystems», Германия) изучали методом ИФА на анализаторе Evolis фирмы «Bio-RAD» (Франция).

Концентрацию циркулирующих иммунных комплексов в составе с IgA, M, G определяли в реакции преципитации с использованием различных концентраций ПЭГ-6000 (3,5, 4 % и 7,5 %). Реакцию оценивали на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Evolis» фирмы «Bio-RAD» (Франция) и с помощью фотометра Multiskan MS (Labsystems, Финляндия).

2.3 Статистическая обработка полученных данных

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel 2010 и «Statistica 10.0». Проверку нормальности распределения количественных показателей производили с

помощью критерия Шапиро-Уилка. Вследствие нормального распределения количественных показателей рассчитаны параметры описательной статистики (M – среднее арифметическое значение, σ – стандартное отклонение, m – стандартная ошибка среднего). В модуле «многомерный разведочный анализ» выделяли кластерные группы с использованием метода k-средних. Количество кластеров определяли с помощью иерархической кластеризации с построением дендрограммы. При распределении, близком к нормальному, для сравнения результатов вычисляли t-критерий Стьюдента, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для обоснования нормативных пределов концентрации сывороточных рецепторов лимфоцитов использовали правило трёх сигм для нормального распределения. За область оптимальной нормы принимали значения $M \pm \sigma$. Диапазон этих количественных показателей соответствовал в 68 % от всех значений нормально распределённой случайной величины и лежал в интервале $(M - \sigma;\ M + \sigma)$ (в пределах одной сигмы от среднего). Значения концентрации свободных рецепторов выше предела $M+\sigma$ относили к повышенным уровням; высчитывали частоту регистрации повышенных концентраций сывороточных рецепторов лимфоцитов у жителей Архангельской, Мурманской обл. и арх. Шпицберген с проверкой статистической значимости при сравнении результатов по критерию Фишера.

Для изучения функциональной роли сывороточных рецепторов лимфоцитов в физиологических пределах $(M \pm \sigma)$ и выше предела $(M + \sigma)$ использовали принцип распределения результатов исследования их концентрации $(M \pm m)$ от низких уровней с последующим кратным увеличением в 1,5-2, 2-3 и более раз с обозначением групп низкое, среднее, высокое и очень высокое содержание.

Для оценки изменения соотношений содержания клеток с мембранными формами и концентраций свободных рецепторов на основании средних значений, были определены темпы прироста уровней переменных по формуле:

$$T_i = \frac{y_{i+1}}{y_i} \cdot 100 \ - 100$$

Показатель характеризует изменение текущего уровня (высокого физиологического уровня свободных рецепторов) по сравнению с предыдущим (низким физиологическим уровнем). При анализе рассчитанных темпов прироста (убыли) оценке подвергали значения, соответствующие тем показателям, для которых были выявлены статистически значимые различия в средних уровнях между выделенными группами.

Статистические взаимосвязи между полученными показателями определяли с помощью корреляционного анализа с применением коэффициента корреляции Пирсона. Сила корреляционной связи интерпретировалась по шкале Чеддока (от 0 до 0,3 – очень слабая связь; от 0,3 до 0,5 – слабая связь; от 0,5 до 0,7 – средняя связь; от 0,7 до 0,9 – сильная (высокая) связь; от 0,9 до 1,0 – очень сильная (очень высокая) связь. Уровень значимости (p) для принятия корреляции статистически значимой считали при $p < 0,05$.

Анализ зависимости количественных результирующих признаков от нескольких количественных переменных был выполнен в ходе применения множественного линейного регрессионного анализа. Переменные значений сывороточных рецепторов лимфоцитов выступали в качестве независимых, количественные показатели гематологических, гемодинамических показателей крови, клеточного, гуморального компонентов иммунной системы, гормонов, нейромедиаторов принимали за зависимые переменные. Методами проверки предпосылок регрессионного анализа являлись мультиколлинеарность по анализу парных коэффициентов корреляции, коэффициентов увеличения дисперсии, корреляционных матриц; гомоскедастичность с использованием графических методов; нормальность остатков с помощью критерия Шапиро-Уилка. Применялись методы однофакторного и многофакторного дисперсионного анализа.

ГЛАВА 3 ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РОЛЬ СЫВОРОТОЧНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ЛИМФОЦИТОВ В РЕГУЛЯЦИИ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО КОМПОНЕНТОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

С целью установления функциональной роли сывороточных рецепторов лимфоцитов в регуляции клеточного и гуморального компонентов иммунной системы был проведен количественно-качественный анализ концентраций сывороточных рецепторов лимфоцитов, выявлены особенности взаимосвязей концентраций свободных рецепторов в физиологических пределах с содержанием клеток лейкоцитарного звена системы крови, концентрацией цитокинов, иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов и фагоцитарной активностью нейтрофильных гранулоцитов.

3.1 Количественно-качественная характеристика сывороточных рецепторов лимфоцитов у лиц, проживающих в Архангельской, Мурманской областях и на арх. Шпицберген

В таблице 4 представлены средние значения концентраций сывороточных рецепторов лимфоцитов у практически здоровых людей, проживающих на территориях обследования. Установлено, что средние концентрации сывороточных рецепторов лимфоцитов у лиц, проживающих в Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, в 1,5-5 раз выше относительно лиц Архангельской обл.

Выявлено, что концентрации внеклеточных рецепторов в сыворотке крови жителей северных и арктических территорий различаются в зависимости от типа рецептора.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что концентрации сывороточного рецептора к трансферрину (sCD71), молекулы межклеточной адгезии (sCD54), Fc-рецептора к IgE (sCD23) оказались наиболее высокими, что, вероятно, обусловлено их функциональной ролью, участием сывороточного рецептора к трансферрину в метаболизме железа и активности эритропоэза,

молекулы адгезии в обеспечении межклеточного взаимодействия множества типов клеток в различных тканях и органах, Fc-рецептора к IgE в регуляции иммунного ответа.

Таблица 4 – Средние концентрации сывороточных рецепторов лимфоцитов у лиц, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, нг/мл (M ± σ)

Сывороточный рецептор лимфоцитов	Архангельская область (n = 678)	Мурманская область (n = 436)	Арх. Шпицберген (n = 120)
sCD71	988,46 ± 664,94	1633,80 ± 655,21**	5412,69 ± 3512,63$^{\#\#\#,\cdot\cdot\cdot}$
sCD54	187,91 ± 69,45	296,54 ± 203,26**	299,24 ± 185,39$^{\#\#}$
sCD62L	8,44 ± 3,76	14,82 ± 7,42**	15,75 ± 6,58$^{\#\#}$
sCD56	22,55 ± 4,89	21,36 ± 7,25	32,01 ± 14,28$^{\#,\cdot}$
sCD16	1,38 ± 0,79	5,05 ± 4,03***	8,06 ± 4,92$^{\#\#\#,\cdot}$
sCD23	37,93 ± 30,62	162,35 ± 63,68***	188,34 ± 57,05$^{\#\#\#,\cdot}$
sCD25	3,93 ± 2,34	4,21 ± 1,36	8,51 ± 1,99$^{\#\#\#,\cdot\cdot\cdot}$
sApo-1/Fas	0,052 ± 0,050	0,059 ± 0,001*	0,066 ± 0,061$^{\#}$
sFasL	0,103 ± 0,096	0,171 ± 0,095***	0,287 ± 0,084$^{\#\#\#,\cdot\cdot\cdot}$

Примечание – уровень статистической значимости: $^{***}p < 0,001$, $^{**}p < 0,01$, $^{*}p < 0,05$ – значимость различий при сравнении Архангельской и Мурманской областей; $^{\#\#\#}p < 0,001$, $^{\#}p < 0,05$ – значимость различий при сравнении Архангельской обл. и арх. Шпицберген, $^{\cdot\cdot\cdot}p < 0,001$, $^{\cdot\cdot}p < 0,01$, $^{\cdot}p < 0,05$ – значимость различий при сравнении Мурманской обл. и арх. Шпицберген.

Самой низкой, из изучаемых нами сывороточных рецепторов лимфоцитов, оказалась концентрация свободного рецептора к TNF-α – sApo-1/Fas, что, возможно, отражает преимущественно локальный уровень его участия в регуляции программируемой клеточной гибели клетки.

В таблице 5 представлена частота регистрации повышенных концентраций сывороточных рецепторов лимфоцитов у обследованных контингентов. У практически здоровых лиц установлены концентрации сывороточных рецепторов лимфоцитов выше физиологических пределов. Так, чаще выявляли у лиц, проживающих в Архангельской области, повышенные концентрации sCD54, sCD71, sCD23, у жителей Мурманской области – sCD23 и sCD62L, у лиц арх. Шпицберген – sCD71, sCD54 и sCD23 (табл. 5).

Таблица 5 – Частота регистрации и доля лиц с повышенными концентрациями сывороточных рецепторов лимфоцитов у жителей разных климатических зон, % (абс.)

Сывороточный рецептор лимфоцитов	Архангельская область (n = 678), % (абс.)	Мурманская область (n = 436), % (абс.)	Арх. Шпицберген (n = 120), % (абс.)
sCD71	17,7 (120)	7,80 (34)	25,83 (31) $^{\#\#,\cdot\cdot}$
sCD54	19,61 (133)	9,86 (43)	23,33 (28) $^{\#\#,\cdot\cdot}$
sCD62L	6,93 (47)	16,97 (74)	8,33 (10)$^{\#\#,\cdot\cdot}$
sCD56	4,42 (30)	14,91 (65)	19,17 (23)$^{\#\#,\cdot\cdot}$
sCD16	9,59 (65)	10,78 (47)	12,5 (15)$^{\#\#,\cdot\cdot}$
sCD23	16,96 (115)	20,64 (90)	20,83 (28)
sCD25	16,08 (109)	9,17 (40)	14,16 (17) $^{\#\#,\cdot\cdot}$
sApo-1/Fas	0,88 (6)	2,98 (13)	4,80 (4)
sFasL	2,36 (16)	6,19 (27)	10,83 (13) $^{\#\#,\cdot\cdot}$

Примечание – уровень статистической значимости по критерию Фишера: ***$p < 0,001$, **$p < 0,01$, *$p < 0,05$ – значимость различий при сравнении Архангельской и Мурманской областей; $^{\#\#\#}p < 0,001$, $^{\#}p < 0,05$ – значимость различий при сравнении Архангельской обл. и арх. Шпицберген, $^{\cdot\cdot\cdot}p < 0,001$, $^{\cdot\cdot}p < 0,01$, $^{\cdot}p < 0,05$ – значимость различий при сравнении Мурманской обл. и арх. Шпицберген.

В таблице 6 представлены средние концентрации сывороточных рецепторов лимфоцитов у лиц, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, дифференцированных по полу.

Анализ полученных данных показал, что в целом концентрации сывороточных рецепторов лимфоцитов практически не отличались у мужчин и женщин. Однако у мужчин Архангельской обл. были значимо выше концентрации свободного рецептора к трансферрину по сравнению с женщинами, а у мужчин на арх. Шпицберген – уровни межклеточной молекулы адгезии.

На наш взгляд, более высокие концентрации sCD71 у мужчин Архангельской обл. связаны с синтезом тестостерона, который стимулирует эритропоэз и регулирует гомеостаз железа (Beggs L.A. et al., 2014). Так, при увеличении концентрации sCD71 в физиологических пределах у мужчин Архангельской обл. повышается уровень тестостерона ($p < 0,001$), а у мужчин Мурманской обл. и арх. Шпицберген андрогенный гормон снижается ($p < 0,01$-$0,001$) (данные представлены в главе 4).

Таблица 6 – Средние концентрации сывороточных рецепторов лимфоцитов у женщин и мужчин, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, нг/мл (M ± σ)

sCD	Архангельская область (n = 678)		Мурманская область (n = 436)		Арх. Шпицберген (n = 120)	
	женщины n = 459	мужчины n = 220	женщины n = 265	мужчины n = 171	женщины n = 61	мужчины n = 59
sCD71	878,89±686,72	1019,60±681,71*	1649,52±724,60	1611,94±546,53	5385,48±3157,13	5455,85±3455,92
sCD54	189,01±69,14	182,56±72,14	284,37±190,07	314,12±221,58	185,55±140,17	336,40±145,35**
sCD62L	8,35±3,45	8,55±4,12	14,85±7,21	14,76±7,92	14,68±6,23	16,68±6,05
sCD56	22,88±4,75	22,03±5,07	21,52±10,66	23,85±9,42	32,29±14,69	31,54±13,87
sCD16	1,38±0,84	1,38±0,68	4,87±4,03	5,41±4,06	8,44±4,67	7,45±5,33
sCD23	34,19±30,31	41,96±32,07	168,74±65,68	162,74±60,15	185,39±64,05	193,45±74,88
sCD25	3,76±2,17	4,14±2,78	4,15±1,23	4,29±1,53	8,42±2,16	8,43±2,15
sApo-1/Fas	0,053±0,050	0,051±0,018	0,059±0,001	0,058±0,001	0,066±0,0060	0,065±0,0061
sFasL	0,099±0,090	0,112±0,69	0,172±0,098	0,170±0,080	0,288±0,089	0,284±0,077

Примечание – sCD – сывороточный рецептор лимфоцитов; уровень статистической значимости: $^{**}p < 0,01$, $^{*}p < 0,05$ – значимость различий при сравнении женщин и мужчин одной территории.

На арх. Шпицбергене установлено, что женщины имеют более низкие концентрации sCD54, по сравнению с мужчинами, что, вероятно, связано с процессом синтеза эстрадиола. Известно, что экспрессия генов молекулы адгезии CD54 у женщин регулируется гонадотропинами. Обнаружена отрицательная корреляционная связь между концентрацией sCD54 и уровнем эстрадиола (Bonello N., Norman R. J., 2002). Низкие концентрации эстрадиола могут подавлять концентрации межклеточных молекул адгезии. Так, в нашем исследовании у женщин арх. Шпицберген увеличение концентрации sCD54 в физиологических пределах взаимосвязано со снижением уровня эстрадиола ($r=-0,58$, $p<0,01$) (данные представлены в главе 4).

Далее в работе представлены сравнительные данные взаимосвязей увеличения концентрации сывороточного рецептора к трансферрину в физиологических пределах (низком, среднем, высоком) с параметрами клеточного и гуморального компонентов иммунной системы, уровней гормонов, нейромедиаторов у женщин и мужчин, проживающих в Архангельской обл.

Относительно свободной молекулы адгезии, концентрация которой увеличивалась у мужчин арх. Шпицберген, такой анализ не представлен в связи с малым объемом выборки мужчин в группах с низкой, средней и высокой физиологической концентрацией sCD54. Так как при малых выборках выше риск не обнаружить реальный эффект (ошибка II рода), критерий Манна-Уитни может давать некорректные результаты.

В таблице 7 представлены средние концентрации сывороточных рецепторов лимфоцитов у женщин и мужчин, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген в зависимости от возраста.

Результаты проведенного исследования в целом не выявили статистически значимых отклонений в средних значениях концентраций сывороточных рецепторов лимфоцитов между мужчинами и женщинами в зависимости от I и II возрастных групп. Однако у жителей арх. Шпицберген, как у женщин, так и у мужчин, установлено повышение концентрации свободного рецептора к трансферрину в возрастных группах 36-55 лет (для женщин) и 35-60 лет (для мужчин) по сравнению с группами 21-35 лет и 22-35 лет соответственно, $p<0,001$.

Таблица 7 – Средние концентрации сывороточных рецепторов лимфоцитов у женщин и мужчин, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген в зависимости от возраста, нг/мл ($M \pm \sigma$)

Сывороточный рецептор лимфоцитов	Женщины		Мужчины	
Архангельская область				
	21-35 лет, n = 250	36-55 лет, n = 209	22-35 лет, n = 122	36-60 лет, n = 98
sCD71	761,14 ± 663,66	997,34 ± 693,38	859,45 ± 719,53	1046,03 ± 628,70
sCD54	189,49 ± 75,94	188,25 ± 64,56	193,85 ± 75,01	168,19 ± 69,06
sCD62L	8,35 ± 3,45	8,55 ± 4,23	8,12 ± 3,72	8,85 ± 3,89
sCD56	23,40 ± 3,18	22,54 ± 3,34	23,54 ± 7,92	21,23 ± 5,21
sCD16	1,18 ± 0,74	1,65 ± 0,90	1,40 ± 0,64	1,37 ± 0,73
sCD23	31,54 ± 30,43	37,90 ± 29,87	41,61 ± 30,59	42,78 ± 29,23
sCD25	3,74 ± 2,10	4,10 ± 2,23	4,32 ± 2,93	4,22 ± 2,07
sApo-1/Fas	0,055 ± 0,048	0,053 ± 0,050	0,050 ± 0,019	0,051 ± 0,018
sFasL	0,099 ± 0,090	0,098 ± 0,090	0,112 ± 0,069	0,113 ± 0,070

Окончание таблицы 7

Мурманская область				
	21-35 лет n = 69	36-55 лет n = 196	22-35 лет n = 43	36-60 лет n = 128
sCD71	1617,36 ± 729,47	1661,34 ± 725,60	1518,93 ± 7413,56	1583,50 ± 349,72
sCD54	220,42 ± 79,51	309,49 ± 214,21	222,33 ± 60,28	369,09 ± 273,44
sCD62L	13,26 ± 5,88	15,37 ± 7,56	14,12 ± 7,86	17,56 ± 7,81
sCD56	29,25 ± 6,19	21,42 ± 6,50	25,31 ± 9,25	24,76 ± 10,91
sCD16	4,84 ± 3,95	4,88 ± 4,09	5,96 ± 3,86	4,41 ± 3,57
sCD23	148,23 ± 75,68	152,74 ± 70,32	140,56 ± 75,34	144,12 ± 73,23
sCD25	4,04 ± 1,31	4,21 ± 1,19	4,32 ± 1,46	4,58 ± 1,96
sApo-1/Fas	0,060 ± 0,001	0,059 ± 0,001	0,060 ± 0,001	0,058 ± 0,001
sFasL	0,173 ± 0,099	0,172 ± 0,0098	0,170 ± 0,078	0,172 ± 0,082
Арх. Шпицберген				
	21-35 лет n = 26	36-55 лет n = 35	22-35 лет n = 20	36-60 лет n = 39
sCD71	3205,82 ± 2448,31	7072,21 ± 4989,53***	2911,25 ± 2351,41	5862,98 ± 4725,84***
sCD54	182,56 ± 150,81	189,27 ± 132,39	335,79 ± 132,76	357,17 ± 165,81
sCD62L	15,34 ± 6,92	17,48 ± 5,87	16,08 ± 6,92	16,74 ± 5,25
sCD56	26,32 ± 9,36	30,99 ± 19,36	23,10 ± 6,30	23,22 ± 6,39
sCD16	5,90 ± 3,73	9,64 ± 5,91	5,85 ± 3,52	5,95 ± 3,91
sCD23	182,81 ± 67,43	190,43 ± 62,05	190,05 ± 70,12	196,61 ± 78,94
sCD25	8,14 ± 2,18	8,41 ± 2,02	8,15 ± 2,15	8,23 ± 2,04
sApo-1/Fas	0,066 ± 0,006	0,067 ± 0,006	0,065 ± 0,06	0,066 ± 0,006
sFasL	0,288 ± 0,089	0,288 ± 0,090	0,284 ± 0,077	0,283 ± 0,076

Примечание – уровень статистической значимости: *** – $p < 0,001$ – значимость различий при сравнении возрастных групп 21-35 и 36-55 лет.

Обобщение. Установлены физиологические пределы концентраций ($M \pm \sigma$) сывороточных рецепторов лимфоцитов у жителей, проживающих в условиях Севера и Арктики РФ. Выявлено, что средние концентрации сывороточных рецепторов лимфоцитов у лиц, проживающих в Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, выше в 1,5-5 раз по сравнению с лицами Архангельской обл. У жителей северных и арктических территорий уровни внеклеточных рецепторов в сыворотке крови варьируются в зависимости от их типа. Наиболее высокие концентрации характерны для сывороточного рецептора к трансферрину (sCD71), молекулы межклеточной адгезии (sCD54) и Fc-рецептора к IgE (sCD23), что

связано с их функциональной значимостью: sCD71 участвует в метаболизме железа и эритропоэзе, sCD54 обеспечивает взаимодействие клеток в различных тканях, а sCD23 регулирует иммунный ответ. Самые низкие концентрации свободного рецептора sApo-1/Fas свидетельствуют о том, что его основная функция заключается в местном контроле механизма программируемой клеточной гибели. У практически здоровых жителей, проживающих на данных территориях, установлены концентрации сывороточных рецепторов лимфоцитов выше физиологических пределов. Наиболее часто повышенные уровни sCD54, sCD71, sCD23 выявляли у жителей Архангельской обл., sCD23 и sCD62L – у жителей Мурманской обл., sCD71 и sCD54 – у лиц арх. Шпицберген.

Анализ данных концентраций сывороточных рецепторов лимфоцитов у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и арх. Шпицберген, выявил гендерные различия. У мужчин Архангельской обл. установлены более высокие концентрации свободного рецептора к трансферрину ($p < 0,05$), который связан с уровнем тестостерона ($p < 0,001$), стимулирующим эритропоэз и регулирующим гомеостаз железа. У женщин и мужчин Мурманской обл. концентрации сывороточных рецепторов лимфоцитов не отличались. На арх. Шпицберген у женщин низкие уровни молекулы адгезии sCD54 ($p < 0,01$) ассоциированы с увеличением концентрации эстрадиола ($r=-0,58$, $p < 0,01$).

В целом не выявлено статистически значимых отклонений в средних значениях концентраций сывороточных рецепторов лимфоцитов между мужчинами и женщинами в зависимости от возрастной группы. Однако у жителей арх. Шпицберген, как у женщин, так и у мужчин установлено повышение концентрации свободного рецептора к трансферрину в возрастных группах 36-55 лет (для женщин) и 35-60 лет (для мужчин) по сравнению с группами 21-35 лет и 22-35 лет соответственно ($p < 0,001$).

3.2 Особенности взаимосвязей концентрации сывороточного рецептора к трансферрину (sCD71) с содержанием клеток лейкоцитарного звена системы крови у жителей Архангельской, Мурманской областей и арх. Шпицберген

Рецепторы трансферрина – это белки, расположенные на поверхности клетки и обеспечивающие перенос ионов железа внутрь клетки. Рецептор к трансферрину CD71 является гликопротеином с молекулярной массой 180-190 кДа, содержит 760 аминокислот. Трансферрин (ТФ) – гликопротеин с молекулярной массой до 30 кДа, участвует в транспорте железа и других металлов (Zn, Co, Ga, Al и др.). Обеспечивая перенос металлов к клеткам-мишеням, ТФ связывается с рецепторами на их поверхности и подвергается эндоцитозу. Кроме транспорта металлов, трансферрин обладает способностью к хелатированию железа. Связывая железо, ТФ предохраняет клетки от токсического действия дериватов кислорода, таких как супероксидных и гидроксильных радикалов, а также от инфекции, лишая некоторые микроорганизмы возможности использовать железо для метаболических целей (Морщакова Е.В., Павлов А.Д., 2003).

В таблице 8 представлены средние значения содержания субпопуляций лейкоцитов у практически здоровых людей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, в зависимости от низкого, среднего, высокого уровней физиологической концентрации свободного рецептора к трансферрину.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что увеличение концентрации в физиологических пределах от низкого к высоким уровням sCD71 у жителей Архангельской обл. ассоциировано с повышением содержания лейкоцитов, у женщин преимущественно за счёт уровней лимфоцитов, а у мужчин – нейтрофильных гранулоцитов, в том числе сегментоядерных форм, а также моноцитов и лимфоцитов. Напротив, у жителей арктических территорий, проживающих в Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, увеличение

концентрации свободного рецептора к трансферрину в физиологических пределах взаимосвязано со снижением содержания лейкоцитов, у лиц Мурманской обл. преимущественно за счет уменьшения уровней нейтрофильных гранулоцитов, эозинофилов, базофилов и лимфоцитов, а у жителей арх. Шпицберген – снижения содержания палочкоядерных нейтрофилов и лимфоцитов.

В таблице 9 представлено среднее содержание фенотипов лимфоцитов при низком, среднем, высоком физиологическом уровне сывороточного рецептора к трансферрину у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген.

Анализ полученных данных показал, что у жителей Архангельской обл. увеличение концентрации свободного рецептора к трансферрину в физиологических пределах ассоциировано с повышением содержания мембранного рецептора к трансферрину, а также с увеличением содержания зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, В-клеток, способных к пролиферации, Т-лимфоцитов с рецептором к IL-2, натуральных киллеров, молекул межклеточной адгезии CD54 и CD62L, Fc-рецептора к IgE и клеток к программируемой клеточной гибели. При этом наиболее существенное увеличение содержания фенотипов лимфоцитов характерно для женщин. Т.е., для жителей Архангельской обл. повышение концентрации sCD71 в физиологических пределах отражает активизацию иммунокомпетентных клеток в целом и по соответствующему сигнальному пути.

Напротив, у жителей Арктики увеличение концентрации свободного рецептора к трансферрину в физиологических пределах ассоциировано со снижением содержания мембранного рецептора к трансферрину, а также с уменьшением содержания фенотипов лимфоцитов. Для лиц Мурманской обл. увеличение концентрации sCD71 преимущественно взаимосвязано со снижением содержания Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, В-клеток, способных к пролиферации, натуральных киллеров, молекулы межклеточной адгезии CD54, Fc-рецептора к IgE и клеток к программируемой клеточной гибели.

Таблица 8 – Среднее содержание субпопуляций лейкоцитов при низком, среднем, высоком физиологическом уровне сывороточного рецептора к трансферрину у жителей исследуемых территорий, M ± m

Параметр, ед. изм.		Архангельская область (n = 558)			Мурманская область (n = 402)			Арх. Шпицберген (n = 89)		
		Уровни физиологической концентрации sCD71								
	пол	Низкий n = 186	Средний n = 186	Высокий n = 186	Низкий n = 134	Средний n = 134	Высокий n = 134	Низкий n = 30	Средний n = 29	Высокий n = 29
Сывороточный рецептор к трансферрину sCD71, нг/мл	ж.	368,61±6,57	683,61±23,79 ***	1346,24±20,99 ###, +++	1083,95 ±22,98	1550,13 ±10,52 ***	1880,22 ±12,03 ###, +++	1677,85 ±29,47	2358,58 ±76,67 ***	6247,31 ±347,86 ###, +++
	м.	383,53±9,75	689,25±22,76 ***	1325,02±23,79 ###, +++						
Лейкоциты, 10^9 кл/л	ж.	5,06±0,13	6,32±0,19**	5,99±0,19##	7,01±0,33	6,10±0,34**	5,28±0,23###,++	5,37±0,37	5,22±0,40	5,09±0,26#
	м.	5,79±0,30	6,95±0,32**	6,88±0,21##						
Нейтрофильные гранулоциты, 10^9 кл/л	ж.	2,83±0,09	3,47±0,12*	2,94±0,15	3,44±0,18	3,07±0,23*	2,76±0,17###,+	2,49±0,17	2,79±0,25	2,45±0,18
	м.	3,41±0,10	3,89±0,20*	3,91±0,16##						
Палочкоядерные нейтрофилы, 10^9 кл/л	ж.	0,22±0,02	0,26±0,03	0,21±0,03	0,75±0,10	0,49±0,06**	0,27±0,05###, +++	0,25±0,03	0,18±0,03	0,12±0,03###
	м.	0,24±0,04	0,19±0,02	0,20±0,02						
Сегментоядерные нейтрофилы, 10^9 кл/л	ж.	2,61±0,09	3,21±0,12*	2,73±0,14	2,69±0,17	2,58±0,23	2,49±0,17#	2,24±0,17	2,61±0,25	2,33±0,18
	м.	3,17±0,10	3,70±0,19**	3,70±0,17##						
Моноциты, 10^9 кл/л	ж.	0,34±0,02	0,28±0,03	0,30±0,03	0,45±0,04	0,46±0,06	0,40±0,03	0,23±0,04	0,23±0,03	0,26±0,03
	м.	0,35±0,03	0,42±0,02	0,43±0,03#						
Эозинофилы, 10^9 кл/л	ж.	0,12±0,01	0,19±0,03	0,11±0,01	0,24±0,03	0,14±0,02	0,12±0,02###	0,14±0,03	0,18±0,03	0,18±0,03
	м.	0,13±0,01	0,17±0,03	0,18±0,02						
Базофилы,10^9 кл/л	ж.	0,05±0,01	0,09±0,02	0,07±0,01	0,07±0,01	0,02±0,01***	0,01±0,01###,+++	0,05±0,01	0,09±0,05	0,06±0,02
	м.	0,03±0,01	0,09±0,03	0,09±0,04						
Лимфоциты,10^9 кл/л	ж.	1,72±0,05	2,35±0,11*	2,57±0,11##	2,81±0,15	2,41±0,10**	1,99±0,09###,++	2,46±0,21	1,93±0,19**	2,14±0,17#
	м.	1,87±0,07	2,36±0,10*	2,27±0,10						

Примечание – уровень статистической значимости: ***p<0,001, **p<0,01, *p<0,05 – значимость различий при сравнении низкого и среднего уровней физиологической концентрации sCD71; ###p<0,001, ##p<0,01, #p<0,05 – значимость различий при сравнении низкого и высокого уровней физиологической концентрации sCD71, +++p<0,001, ++p<0,01, +p<0,05 – значимость различий при сравнении среднего и высокого уровней физиологической концентрации sCD71.

Таблица 9 – Среднее содержание фенотипов лимфоцитов при низком, среднем, высоком физиологическом уровне сывороточного рецептора к трансферрину у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, M ± m

Параметр, ед. изм		Архангельская область (n = 558)			Мурманская область (n = 402)			Арх. Шпицберген (n = 89)		
		Уровни физиологической концентрации sCD71								
	пол	Низкий n = 186	Средний n = 186	Высокий n = 186	Низкий n = 134	Средний n = 134	Высокий n = 134	Низкий n = 30	Средний n = 29	Высокий n = 29
Сывороточный рецептор к трансферрину sCD71, нг/мл	ж.	368,61±6,57	683,61 ±23,79***	1346,24 ±20,99$^{###, +++}$	1083,95±22,98	1550,13 ±10,52 ***	1880,22 ±12,03 $^{###, +++}$	1677,85 ±29,47	2358,58 ±76,67 ***	6247,31 ±347,86 $^{###, +++}$
	м.	383,53±9,75	689,25 ±22,76***	1325,02 ±23,79$^{###, +++}$						
Т-лимфоциты к трансферрину CD71, 10^9 кл/л	ж.	0,27±0,01	0,43±0,02**	0,52±0,02$^{###, +}$	0,77±0,08	0,53±0,04**	0,29±0,02$^{###, +++}$	0,41±0,05	0,25±0,04**	0,31±0,02$^{##}$
	м.	0,31±0,01	0,45±0,02**	0,57±0,02$^{###, ++}$						
Зрелые Т-лимфоциты CD3+, 10^9 кл/л	ж.	0,45±0,02	0,59±0,03**	0,77±0,06$^{###, ++}$	0,67±0,07	0,69±0,05	0,72±0,04	0,71±0,08	0,56±0,06*	0,55±0,06$^{##}$
	м.	0,69±0,05	0,82±0,05**	0,91±0,03$^{###, +}$						
Т-хелперы CD4+,10^9 кл/л	ж.	0,39±0,02	0,56±0,03**	0,64±0,04$^{###, +}$	0,58±0,08	0,55±0,04	0,33±0,02$^{###, ++}$	0,52±0,07	0,43±0,06	0,42±0,05$^{#}$
	м.	0,48±0,03	0,54±0,03	0,55±0,02$^{#}$						
Цитотоксические Т-лимфоциты CD8+,10^9 кл/л	ж.	0,37±0,02	0,52±0,04**	0,75±0,05$^{###, ++}$	0,54±0,07	0,49±0,03	0,28±0,02$^{###, +++}$	0,54±0,07	0,32±0,04**	0,33±0,03$^{##}$
	м.	0,42±0,03	0,45±0,03	0,47±0,02						
В-клетки, готовые к пролиферации CD10+, 10^9 кл/л	ж.	0,34±0,02	0,47±0,03**	0,55±0,03$^{##}$	0,61±0,08	0,46±0,05**	0,42±0,06$^{###, +++}$	0,43±0,05	0,39±0,06	0,46±0,05
	м.	0,36±0,02	0,46±0,03*	0,45±0,03$^{#}$						
Т-лимфоциты с рецептором к IL-2 CD25+, 10^9 кл/л	ж.	0,32±0,03	0,46±0,04**	0,43±0,04$^{#}$	0,50±0,05	0,44±0,04	0,38±0,04$^{##}$	0,52±0,04	0,42±0,04*	0,34±0,04$^{##, +}$
	м.	0,48±0,06	0,60±0,05**	0,62±0,07$^{##}$						
Натуральные киллеры CD16+, 10^9 кл/л	ж.	0,29±0,03	0,45±0,03**	0,44±0,04$^{##}$	0,66±0,10	0,60±0,05	0,57±0,07$^{#}$	0,47±0,04	0,52±0,08	0,54±0,07
	м.	0,39±0,03	0,49±0,02*	0,47±0,02$^{##}$						

Окончание таблицы 9

Параметр, ед. изм	Уровни физиологической концентрации sCD71									
	пол	Низкий n = 186	Средний n = 186	Высокий n = 186	Низкий n = 134	Средний n = 134	Высокий n = 134	Низкий n = 30	Средний n = 29	Высокий n = 29
Натуральные киллеры CD56+, 10^9 кл/л	ж.	0,31 ± 0,05	0,50 ± 0,07**	0,53 ± 0,05$^{\#\#}$	0,53 ± 0,07	0,50 ± 0,04	0,37 ± 0,06$^{\#\#,\ +}$	0,44 ± 0,09	0,50 ± 0,04	0,51 ± 0,09
	м.	0,39 ± 0,03	0,37 ± 0,03	0,35 ± 0,03						
Молекула межклеточной адгезии CD62L+, 10^9 кл/л	ж.	0,31 ± 0,05	0,50 ± 0,07**	0,53 ± 0,05$^{\#\#}$	0,39 ± 0,03	0,37 ± 0,03	0,35 ± 0,03	0,33 ± 0,03	0,37 ± 0,05	0,24 ± 0,02$^{\#,++}$
	м.	0,39 ± 0,03	0,37 ± 0,03	0,35 ± 0,03						
Молекула межклеточной адгезии CD54+, 10^9 кл/л	ж.	0,29 ± 0,04	0,39 ± 0,05*	0,64 ± 0,05$^{\#\#\#,\ +++}$	0,49 ± 0,04	0,52 ± 0,07	0,35 ± 0,04$^{\#\#,++}$	0,41 ± 0,08	0,39 ± 0,07	0,33 ± 0,02$^{\#}$
	м.	0,36 ± 0,04	0,40 ± 0,03	0,75 ± 0,05$^{\#\#\#,\ +++}$						
Fc-рецептор к IgE CD23+, 10^9 кл/л	ж.	0,29 ± 0,02	0,46 ± 0,04**	0,47 ± 0,04$^{\#\#}$	0,72 ± 0,16	0,79 ± 0,15	0,52 ± 0,09$^{\#\#,++}$	0,47 ± 0,07	0,27 ± 0,04**	0,34 ± 0,03$^{\#\#}$
	м.	0,41 ± 0,05	0,62 ± 0,05***	0,69 ± 0,06$^{\#\#\#,\ +}$						
Клетки, программируемые к клеточной гибели с рецептором CD95+, 10^9 кл/л	ж.	0,29 ± 0,02	0,41 ± 0,02**	0,44 ± 0,04$^{\#\#\#}$	0,61 ± 0,07	0,47 ± 0,03*	0,31 ± 0,02$^{\#\#\#,\ ++}$	0,39 ± 0,05	0,28 ± 0,03*	0,34 ± 0,03
	м.	0,32 ± 0,03	0,42 ± 0,04**	0,56 ± 0,05$^{\#\#\#,\ ++}$						

Примечание – уровень статистической значимости: $^{***}p < 0,001$, $^{**}p < 0,01$, $^{*}p < 0,05$ – значимость различий при сравнении низкого и среднего уровней физиологической концентрации sCD71; $^{\#\#\#}p < 0,001$, $^{\#\#}p < 0,01$, $^{\#}p < 0,05$ – значимость различий при сравнении низкого и высокого уровней физиологической концентрации sCD71, $^{+++}p < 0,001$, $^{++}p < 0,01$, $^{+}p < 0,05$ – значимость различий при сравнении среднего и высокого уровней физиологической концентрации sCD71

.

Для жителей арх. Шпицберген повышение уровней sCD71 в физиологических пределах ассоциировано со снижением содержания зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, Т-лимфоцитов с рецептором к IL-2, молекул межклеточной адгезии CD54 и CD62L, Fc-рецептора к IgE. Таким образом, у жителей Мурманской обл. и арх. Шпицберген увеличение концентрации сывороточного рецептора к трансферрину в физиологических пределах отражает подавление активности Т- и В-лимфоцитов и клеток с соответствующим мембранным рецептором (mCD71).

Данные заключения подтверждены методами дисперсионного, кластерного анализов и коэффициентами прироста (убыли). Методом двухфакторного дисперсионного анализа установлено значимое влияние содержания всех изучаемых в работе mCD на концентрацию sCD71 ($p<0,05$-$0,001$). Умеренная доля факторного влияния мембранных структур на результирующий показатель sCD71 составила $R^2 = 39$ % ($p < 0,05$)-59 % ($p < 0,001$).

В таблице 10 представлены данные, полученные методом кластерного анализа. Доказано увеличение содержания клеток с мембранным рецептором к трансферрину и изучаемых в работе фенотипов лимфоцитов при повышении концентрации сывороточного рецептора к трансферрину в физиологических пределах у жителей Архангельской обл. и снижение содержания фенотипов лимфоцитов у жителей Мурманской обл. и арх. Шпицберген.

В таблице 11 представлены коэффициенты прироста концентрации sCD71 в зависимости от содержания фенотипов лимфоцитов у жителей Архангельской, Мурманской обл. и арх. Шпицберген. Установлено, что высокие коэффициенты прироста (>80 %) получены для мембранного рецептора к трансферрину у женщин и мужчин северной территории.

Полученные данные свидетельствуют о параллельном и однонаправленном формировании мембранного и сывороточного рецептора к трансферрину у жителей Архангельской обл.

Напротив, у жителей Мурманской обл. и арх. Шпицбергена коэффициенты прироста (убыли) отражают обратную зависимость влияния концентрации sCD71 на содержание лимфоцитов с рецептором к трансферрину и изучаемых фенотипов лимфоцитов.

Таблица 10 – Значения определяемых показателей в выделенных кластерным анализом группах у жителей Архангельской, Мурманской обл. и арх. Шпицберген, M (SD)

Показатель, ед. изм.	Архангельская область (n = 558)		Мурманская область (n = 402)		Арх. Шпицберген (n = 89)	
	Кластер 1 n = 416	Кластер 2 n = 142	Кластер 1 n = 282	Кластер 2 n = 120	Кластер 1 n = 57	Кластер 2 n = 32
sCD71, нг/мл	494,85 (191,163)	1682,59 (551,738) ***	1345,08 (314,73)	2347,75 (804,154) ***	2037,09 (499,51)	7839,32 (1196,923)**
CD71, 10^9 кл/л	0,34 (0,143)	0,55 (0,196)**	0,55 (0,310)	0,37 (0,294)**	0,40 (0,279)	0,29 (0,07)**
CD3, 10^9 кл/л	0,49 (0,190)	0,64 (0,310)**	0,74 (0,382)	0,69 (0,278)	0,68 (0,348)	0,55 (0,230)**
CD4, 10^9 кл/л	0,44 (0,201)	0,59 (0,236)**	0,56 (0,345)	0,45 (0,284)*	0,50 (0,295)	0,42 (0,195)*
CD8, 10^9 кл/л	0,39 (0,194)	0,55 (0,342)**	0,52 (0,328)	0,43 (0,312)*	0,52 (0,312)	0,32 (0,118)**
CD10, 10^9 кл/л	0,38 (0,178)	0,52 (0,189)**	0,56 (0,333)	0,47 (0,232)*	0,43 (0,263)	0,46 (0,171)
CD23, 10^9 кл/л	0,40 (0,229)	0,49 (0,227)*	0,41 (0,372)	0,32 (0,284)*	0,45 (0,235)	0,32 (0,175)**
CD16, 10^9 кл/л	0,39 (0,177)	0,48 (0,189)*	0,65 (0,458)	0,56 (0,315)*	0,49 (0,154)	0,51 (0,120)
CD56, 10^9 кл/л	0,35 (0,145)	0,45 (0,185)*	0,50 (0,154)	0,35 (0,167)**	0,37 (0,195)	0,38 (0,134)
CD62L, 10^9 кл/л	0,42 (0,152)	0,58 (0,185)**	0,37 (0,215)	0,34 (0,202)	0,35 (0,128)	0,22 (0,110)**
CD54, 10^9 кл/л	0,35 (0,147)	0,72 (0,257)***	0,50 (0,155)	0,36 (0,172)**	0,40 (0,172)	0,29 (0,112)**
CD95, 10^9 кл/л	0,34 (0,162)	0,49 (0,229)*	0,54 (0,310)	0,41 (0,377)**	0,34 (0,202)	0,35 (0,126)

Примечание – уровень статистической значимости: ***p < 0,001, **p < 0,01, *p < 0,05 - значимость различий при сравнении кластеров одной территории.

Таблица 11 – Коэффициенты прироста (убыли) изменения содержания фенотипов лимфоцитов при увеличении концентрации sCD71 в физиологических пределах у жителей Архангельской, Мурманской обл. и арх. Шпицберген, %

Параметр	Архангельская область		Мурманская область	Арх. Шпицберген
	Ж	М		
CD3+	71,11	31,88	7,46	-22,53
CD4+	64,10	14,58	-43,10	-15,38
CD8+	102,70	11,90	-48,14	-38,89
CD10+	61,76	25,00	-31,15	6,98
CD25+	34,38	29,17	-24,00	-34,62
CD16+	51,72	20,52	-10,94	14,89
CD56+	70,97	-10,27	-30,19	15,91
CD62L+	70,97	-10,27	-10,26	-27,27
CD54+	120,69	108,33	-28,57	-19,51
CD23+	62,07	68,29	-27,78	-27,66
CD71+	92,59	83,87	-62,33	-24,39
CD95+	51,72	75,00	-49,18	-12,82

Обобщение. Проведенный анализ показал, что у жителей Архангельской обл., особенно у женщин, увеличение концентрации сывороточного рецептора к трансферрину в физиологических пределах отражает активизацию Т-, В-лимфоцитов и клеток по соответствующему сигнальному пути. У жителей Мурманской обл. и арх. Шпицберген повышение концентрации sCD71 ассоциировано с подавлением активизации иммунокомпетентных клеток и клеток с рецептором к трансферрину. Т.е. функциональная роль сывороточного рецептора к трансферрину у жителей северных территорий заключается в поддержании состава и активизации клеток лейкоцитарного звена системы крови, а у жителей арктических территорий – в подавлении процессов клеточной активизации, пролиферации, дифференцировки, межклеточного взаимодействия и апоптоза лимфоцитов, что, скорее всего, связано с влиянием северной тканевой гипоксии.

Появление рецептора к трансферрину позволяет клетке восполнить недостаток железа, необходимого для поддержания энергетического баланса (Metzgar R.S. et al., 1981). С экспрессией CD71 лимфоциты активируются и начинают пролиферировать (Los M. et al., 1995). Активные пролиферативные

процессы связывают с перестройкой метаболизма клетки (Lavrentieva A. et al., 2010; Necanti U. et al., 2010). При этом одним из важных моментов является напряженность кислорода в тканях (Титова О.Н. с соавт., 2020; McGettrick A.F., O'Neill L.A.J., 2020). Экспрессия рецептора к трансферрину увеличивается в следующих ситуациях: при повышенной потребности внутриклеточного железа, изменении содержания реактивных форм кислорода, тканевой гипоксии, и главное, недостаточности энергетического ресурса клетки (Добродеева Л.К. с соавт., 2002, 2014).

После экспрессии рецептора к трансферрину лимфоциты начинают активно синтезировать IL-2. Железотранспортный белок стимулирует синтез ДНК и пролиферацию Т-лимфоцитов, а также индуцирует продукцию IL-2, обеспечивая активацию иммунного ответа. CD71 появляется на мембране клеток (mCD71) при их активации, обнаруживается на большинстве делящихся клеток, в том числе дендритных, обеспечивает активированную клетку ионами железа, необходимого для деления. Наибольшее количество рецепторов находится на клеточной поверхности во время фазы S клеточного цикла по сравнению с фазой G1 (Testa U., 2002). Одна молекула CD71 связывает одну-две нагруженные железом молекулы трансферрина, после интернализации комплекса; железо высвобождается в цитоплазме клетки (Beguin Y., 1992). Повышение уровня его экспрессии на пролиферирующих клетках является маркером ранней активации (Тяжелова В.Г., 2003; Camaschella C., 2005). CD71 переносит ТФ со связанными ионами железа в периферические эндосомы в процессе эндоцитоза. При низком ph в эндосоме индуцируется отделение железа от ТФ, но ТФ (называемый в данном случае апотрансферрином) остаётся связанным с рецептором и возвращается в мембрану в виде комплекса рецептор-апотрансферрин. Попадая во внеклеточную жидкость, имеющую нейтральный ph, апотрансферрин диссоциируется от рецептора и становится способен вновь связывать ионы железа и включиться в новый цикл транспорта. Таким образом, ТФ курсирует между внеклеточной жидкостью и эндосомным компартментом.

Поскольку mCD71 экспрессируется эритроидными клетками-предшественниками, предполагается, что уровень sCD71 может отражать скорость обновления эритроидных клеток, интенсивность эритропоэза и снабжения костного мозга железом (Feelders R. et al., 1999). Свободные рецепторы трансферрина (sCD71) являются продуктом аутопротеолиза в определённом сайте внеклеточного домена (Shin Y.J. et al., 1990; Baynes R.D. et al., 1993). Отмечается устойчивая корреляция между количеством mCD71 и концентрацией sCD71 в плазме или сыворотке (Beguin Y et al., 1988; Cook J.D. et al., 1993).

3.3 Особенности взаимосвязей концентраций свободных молекул адгезии CD54, CD62L с содержанием клеток лейкоцитарного звена системы крови у жителей Архангельской, Мурманской областей и арх. Шпицберген

Молекулы межклеточной адгезии являются поверхностными клеточными гликопротеинами, обеспечивающими процессы взаимодействия клеток различных типов между собой, а также с компонентами межклеточного матрикса. К молекулам межклеточной адгезии относят суперсемейства селектинов, иммуноглобулинов, интегринов, кадгеринов и хоминговых рецепторов. Они имеют первостепенное значение в формировании структуры тканей, а также участвуют в ряде физиологических процессов, таких как морфогенез, эмбриогенез, органогенез, заживление ран и воспаление (Фаллер Д.М., Шилдс Д., 2003).

В таблицах 12 и 13 представлены средние значения содержания субпопуляций лейкоцитов у практически здоровых людей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, в зависимости от низкого, среднего и высокого уровней физиологической концентрации свободных межклеточных молекул адгезии sCD54 и sCD62L.

Таблица 12 – Среднее содержание субпопуляций лейкоцитов при низком, среднем, высоком физиологическом уровне свободной молекулы адгезии sCD54 у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской областях и на арх. Шпицберген, M ± m

Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n = 545)			Мурманская область (n = 393)			Арх. Шпицберген (n = 92)		
	Уровни физиологической концентрации sCD54								
	Низкий n = 180	Средний n = 183	Высокий n = 182	Низкий n = 131	Средний n = 131	Высокий n = 131	Низкий n = 30	Средний n = 30	Высокий n = 32
sCD54, нг/мл	115,73±5,06	153,79±1,25***	214,64±4,57$^{###, +++}$	168,99±4,05	223,54±2,34***	339,05±10,94$^{###, +++}$	52,28±4,28	207,78±16,22***	391,73±8,92$^{###, +++}$
Лейкоциты, 10^9 кл/л	5,18±0,28	5,62±0,26**	6,19±0,20$^{##, ++}$	6,71±0,23	6,14±0,27**	5,50±0,23$^{###,++}$	5,16±0,24	4,86±0,20**	4,66±0,19$^{##, +}$
Нейтрофильные гранулоциты, 10^9 кл/л	2,90±0,23	2,87±0,18	2,94±0,15	3,05±0,19	2,79±0,13	2,46±0,19$^{##,+}$	2,47±0,27	2,38±0,20	2,31±0,15
Палочкоядерные нейтрофилы, 10^9 кл/л	0,24±0,04	0,20±0,03	0,17±0,03	0,96±0,14	0,64±0,13**	0,27±0,09$^{###, +++}$	0,17±0,03	0,14±0,02	0,20±0,03
Сегментоядерные нейтрофилы, 10^9 кл/л	2,66±0,20	2,67±0,17	2,77±0,12	2,09±0,19	2,15±0,15	2,19±0,20	2,30±0,28	2,24±0,21	2,11±0,15
Моноциты, 10^9 кл/л	0,44±0,04	0,46±0,05	0,46±0,03	0,45±0,07	0,45±0,07	0,42±0,09	0,21±0,04	0,25±0,04	0,23±0,02
Эозинофилы, 10^9 кл/л	0,14±0,02	0,15±0,03	0,14±0,02	0,23±0,04	0,25±0,03	0,15±0,02$^{#,+}$	0,11±0,02	0,10±0,01	0,11±0,01
Базофилы,10^9 кл/л	0,03±0,01	0,03±0,01	0,02±0,01	0,09±0,03	0,07±0,02	0,08±0,02	0,04±0,01	0,09±0,04	0,05±0,01
Лимфоциты,10^9 кл/л	1,67±0,08	2,11±0,09*	2,63±0,07$^{##,++}$	2,89±0,15	2,58±0,14*	2,39±0,16$^{###,+++}$	2,33±0,23	2,04±0,23*	1,96±0,12$^{##}$

Примечание – уровень статистической значимости: $^{***}p < 0,001$, $^{**}p < 0,01$, $^{*}p < 0,05$ – при сравнении низкого и среднего уровней физиологической концентрации sCD54; $^{###}p < 0,001$, $^{##}p < 0,01$, $^{#}p < 0,05$ – низкого и высокого уровней физиологической концентрации sCD54, $^{+++}p < 0,001$, $^{++}p < 0,01$, $^{+}p < 0,05$ – среднего и высокого уровней физиологической концентрации sCD54.

Таблица 13 – Среднее содержание субпопуляций лейкоцитов при низком, среднем, высоком физиологическом уровне свободной молекулы адгезии sCD62L у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской областях и на арх. Шпицберген, M ± m

Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n = 631)			Мурманская область (n = 362)			Арх. Шпицберген (n = 110)		
	Уровни физиологической концентрации sCD62L								
	Низкий n = 210	Средний n = 211	Высокий n = 210	Низкий n = 120	Средний n = 121	Высокий n = 121	Низкий n = 35	Средний n = 39	Высокий n = 36
sCD62L, нг/мл	2,56±0,55	6,12±0,40***	10,25±0,35 $^{###, +++}$	6,16±0,41	11,63±0,30***	18,18±0,34 $^{###, +++}$	10,67±0,78	15,98±0,55**	21,48±0,49$^{###, ++}$
Лейкоциты, 10^9 кл/л	4,98±0,25	5,51±0,27**	6,68±0,20 $^{##, ++}$	8,73±0,95	6,39±0,43**	6,45±0,52$^{##}$	5,17±0,24	4,80±0,28*	4,54±0,19$^{##}$
Нейтрофильные гранулоциты, 10^9 кл/л	2,74±0,20	2,85±0,19	3,32±0,12$^{#}$	4,91±0,64	3,37±0,27**	2,84±0,39$^{##}$	2,55±0,25	2,40±0,20	2,27±0,15$^{##}$
Палочкоядерные нейтрофилы, 10^9 кл/л	0,19±0,04	0,15±0,03	0,20±0,03	0,33±0,05	0,24±0,03	0,21±0,09	0,20±0,03	0,15±0,03	0,17±0,03
Сегментоядерные нейтрофилы, 10^9 кл/л	2,55±0,18	2,70±0,17	3,12±0,15$^{#}$	4,58±0,61	3,13±0,26**	2,63±0,32$^{##}$	2,35±0,24	2,25±0,23	2,10±0,15$^{##}$
Моноциты, 10^9 кл/л	0,40±0,04	0,45±0,05	0,46±0,03	0,69±0,14	0,42±0,07**	0,22±0,07$^{###}$	0,20±0,04	0,26±0,04	0,21±0,02
Эозинофилы, 10^9 кл/л	0,12±0,02	0,10±0,03	0,13±0,03	0,20±0,03	0,17±0,03	0,11±0,02$^{##}$	0,10±0,02	0,09±0,01	0,11±0,01
Базофилы,10^9 кл/л	0,02±0,01	0,03±0,01	0,02±0,01	0,07±0,05	0,03±0,02**	0,05±0,02	0,03±0,01	0,06±0,04	0,05±0,01
Лимфоциты,10^9 кл/л	1,70±0,09	2,08±0,08*	2,75±0,09$^{##,++}$	2,86±0,39	2,40±0,16*	2,34±0,23$^{##}$	2,29±0,25	1,99±0,20*	1,90±0,10$^{##}$

Примечание – уровень статистической значимости: $^{***}p < 0,001$, $^{**}p < 0,01$, $^{*}p < 0,05$ – при сравнении низкого и среднего уровней физиологической концентрации sCD62L; $^{###}p < 0,001$, $^{##}p < 0,01$, $^{#}p < 0,05$ – низкого и высокого уровней физиологической концентрации sCD62L, $^{+++}p < 0,001$, $^{++}p < 0,01$, $^{+}p < 0,05$ – среднего и высокого уровней физиологической концентрации sCD62L.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что у жителей Архангельской обл. увеличение концентрации в физиологических пределах от низких к высоким уровням sCD54 ассоциировано с повышением содержания лейкоцитов, преимущественно за счёт лимфоцитов, а повышение концентрации sCD62L взаимосвязано с увеличением содержания лимфоцитов и сегментоядерных форм нейтрофильных гранулоцитов. Напротив, у жителей арктических территорий, проживающих в Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, увеличение концентрации свободной молекулы адгезии sCD54 в физиологических пределах взаимосвязано со снижением содержания лейкоцитов, у лиц Мурманской обл. преимущественно за счет уменьшения уровней нейтрофильных гранулоцитов и лимфоцитов, а у жителей арх. Шпицберген – снижения содержания лимфоцитов. Увеличение концентрации sCD62L у жителей Мурманской обл. ассоциировано не только со снижением содержания лимфоцитов и нейтрофильных гранулоцитов, но и уменьшением уровней моноцитов и эозинофилов, у жителей арх. Шпицберген взаимосвязано со снижением содержания лимфоцитов и нейтрофильных гранулоцитов.

В таблицах 14 и 15 представлено среднее содержание фенотипов лимфоцитов при низком, среднем и высоком физиологическом уровне свободных межклеточных молекул адгезии sCD54 и sCD62L у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген.

На основании проведенного анализа данных было установлено, что у жителей Архангельской обл. увеличение концентрации свободной молекулы межклеточной адгезии sCD54 в физиологических пределах ассоциировано с повышением содержания мембранной формы межклеточной молекулы адгезии mCD54, а также с увеличением содержания зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, В-клеток, способных к пролиферации, Т-лимфоцитов с рецептором к IL-2, натуральных киллеров, молекулы межклеточной адгезии CD62L+, Т-лимфоцитов с рецептором к трансферрину, Fc-рецептора к IgE и клеток к программируемой клеточной гибели.

Таблица 14 – Среднее содержание фенотипов лимфоцитов при низком, среднем, высоком физиологическом уровне свободной молекулы адгезии sCD54 у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, M ± m

Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n = 545)			Мурманская область (n = 393)			Арх. Шпицберген (n = 92)		
	Уровни физиологической концентрации sCD54								
	Низкий n = 180	Средний n = 183	Высокий n = 182	Низкий n = 131	Средний n = 131	Высокий n = 131	Низкий n = 30	Средний n = 30	Высокий n = 32
sCD54, нг/мл	115,73±5,06	153,79±1,25 ***	214,64±4,57 ###, +++	168,99±4,05	223,54±2,34***	339,05±10,94 ###, +++	52,28±4,28	207,78±16,22***	391,73±8,92###, +++
Молекула межклеточной адгезии CD54+, 10^9 кл/л	0,24±0,02	0,35±0,01*	0,54±0,04 ###,++	0,52±0,05	0,47±0,05	0,30±0,04##,+	0,58±0,12	0,39±0,03**	0,29±0,02###, +
Зрелые Т-лимфоциты CD3+, 10^9 кл/л	0,44±0,03	0,67±0,06***	0,71±0,05##	0,56±0,04	0,61±0,05	0,48±0,09 +	0,67±0,11	0,57±0,06*	0,51±0,04##
Т-хелперы CD4+,10^9 кл/л	0,37±0,06	0,53±0,05**	0,70±0,06###,+ +	0,57±0,08	0,41±0,03**	0,46±0,05#	0,55±0,10	0,54±0,06	0,44±0,03##
Цитотоксические Т-лимфоциты CD8+,10^9 кл/л	0,41±0,06	0,53±0,05**	0,70±0,06###,+ +	0,45±0,07	0,42±0,03	0,36±0,05	0,38±0,07	0,39±0,04	0,33±0,03
В-клетки, готовые к пролиферации CD10+, 10^9 кл/л	0,26±0,02	0,39±0,03*	0,43±0,04##	0,48±0,04	0,43±0,06	0,36±0,05##	0,49±0,09	0,39±0,04*	0,38±0,03#
Натуральные киллеры CD16+, 10^9 кл/л	0,20±0,04	0,19±0,03	0,22±0,04	0,58±0,07	0,53±0,06	0,46±0,05##	0,61±0,15	0,43±0,06**	0,45±0,04#
Натуральные киллеры CD56+, 10^9 кл/л	0,22±0,03	0,37±0,04*	0,42±0,04###	0,44±0,03	0,39±0,04	0,44±0,16	0,61±0,12	0,40±0,12**	0,42±0,05##
Молекула межклеточной адгезии CD62L+, 10^9 кл/л	0,27±0,05	0,37±0,04*	0,45±0,04###	0,50±0,07	0,35±0,03**	0,27±0,05###	0,43±0,08	0,32±0,05*	0,30±0,05##
Т-лимфоциты к трансферрину CD71, 10^9 кл/л	0,29±0,03	0,29±0,05	0,37±0,02#	0,50±0,05	0,48±0,08	0,45±0,08	0,34±0,09	0,28±0,04	0,29±0,03

Окончание таблицы 14

Параметр, ед. изм.	Уровни физиологической концентрации sCD54								
	Низкий n = 180	Средний n = 183	Высокий n = 182	Низкий n = 131	Средний n = 131	Высокий n = 131	Низкий n = 30	Средний n = 30	Высокий n = 32
Fc-рецептор к IgE CD23+, 10^9 кл/л	0,23±0,04	0,35±0,05*	0,39±0,02$^{\#\#\#}$	0,50±0,05	0,48±0,08	0,45±0,08	0,32±0,05	0,30±0,06	0,33±0,05
Клетки, программируемые к клеточной гибели с рецептором CD95+, 10^9кл/л	0,30±0,04	0,24±0,03	0,39±0,04$^{\#}$	0,67±0,08	0,54±0,10*	0,55±0,09$^{\#}$	0,36±0,06	0,32±0,03	0,32±0,03

Примечание – уровень статистической значимости: $^{***}p < 0,001$, $^{**}p < 0,01$, $^{*}p < 0,05$ – значимость различий при сравнении низкого и среднего уровней физиологической концентрации sCD54; $^{\#\#\#}p < 0,001$, $^{\#\#}p < 0,01$, $^{\#}p < 0,05$ – низкого и высокого уровней физиологической концентрации sCD54, $^{+++}p < 0,001$, $^{++}p < 0,01$, $^{+}p < 0,05$ – среднего и высокого уровней физиологической концентрации sCD54.

Таблица 15 – Среднее содержание фенотипов лимфоцитов при низком, среднем, высоком физиологическом уровне свободной молекулы адгезии sCD62L у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, M ± m

Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n = 631)			Мурманская область (n = 362)			Арх. Шпицберген (n = 110)		
	Уровни физиологической концентрации sCD62L								
	Низкий n = 210	Средний n = 211	Высокий n = 210	Низкий n = 120	Средний n = 121	Высокий n = 121	Низкий n = 35	Средний n = 39	Высокий n = 36
sCD62L, нг/мл	2,56±0,55	6,12±0,40***	10,25±0,35$^{\#\#\#,\ +++}$	6,16±0,41	11,63±0,30***	18,18±0,34$^{\#\#\#,\ +++}$	10,67±0,78	15,98±0,55**	21,48±0,49$^{\#\#\#,\ ++}$
Молекула межклеточной адгезии CD62L+, 10^9 кл/л	0,34±0,02	0,55±0,02**	0,72±0,04$^{\#\#\#,++}$	0,73±0,11	0,54±0,05**	0,33±0,04$^{\#\#\#,++}$	0,50±0,08	0,34±0,05**	0,24±0,02$^{\#\#}$
Зрелые Т-лимфоциты CD3+, 10^9 кл/л	0,40±0,04	0,65±0,05**	0,71±0,05$^{\#\#}$	0,74±0,13	0,56±0,05*	0,53±0,08$^{\#\#}$	0,60±0,09	0,54±0,06	0,49±0,04$^{\#\#}$
Т-хелперы CD4+,10^9 кл/л	0,35±0,05	0,50±0,05**	0,69±0,07$^{\#\#\#,++}$	0,69±0,11	0,51±0,05*	0,43±0,07$^{\#\#}$	0,52±0,08	0,40±0,05	0,39±0,03$^{\#\#}$

Окончание таблицы 15

Параметры, ед. изм.	Уровни физиологической концентрации sCD62L								
	Низкий n = 210	Средний n = 211	Высокий n = 210	Низкий n = 120	Средний n = 121	Высокий n = 121	Низкий n = 35	Средний n = 39	Высокий n = 36
Цитотоксические Т-лимфоциты CD8+, 10^9 кл/л	0,39±0,04	0,50±0,05*	0,64±0,06$^{\#\#,+}$	0,66±0,10	0,47±0,05*	0,42±0,07$^{\#\#}$	0,40±0,06	0,38±0,03	0,35±0,04
В-клетки, готовые к пролиферации CD10+, 10^9 кл/л	0,25±0,02	0,37±0,03*	0,42±0,04$^{\#\#}$	0,56±0,09	0,47±0,10	0,45±0,07$^{\#}$	0,47±0,08	0,40±0,04	0,37±0,03$^{\#}$
Натуральные киллеры CD16+, 10^9 кл/л	0,19±0,03	0,20±0,03	0,22±0,04	0,63±0,14	0,55±0,05*	0,41±0,08$^{\#\#,+}$	0,60±0,12	0,45±0,06*	0,43±0,04$^{\#}$
Натуральные киллеры CD56+, 10^9 кл/л	0,20±0,03	0,35±0,05*	0,40±0,04$^{\#\#\#}$	0,68±0,03	0,47±0,05**	0,38±0,07$^{\#\#,+}$	0,59±0,10	0,42±0,12*	0,40±0,05$^{\#\#}$
Молекула межклеточной адгезии CD54+, 10^9 кл/л	0,21±0,06	0,33±0,02*	0,50±0,04$^{\#\#\#,++}$	0,67±0,08	0,49±0,03**	0,48±0,07$^{\#\#}$	0,57±0,09	0,35±0,05*	0,29±0,05$^{\#\#}$
Т-лимфоциты к трансферрину CD71, 10^9 кл/л	0,28±0,03	0,32±0,05	0,38±0,02$^{\#}$	0,55±0,12	0,49±0,05	0,48±0,09	0,32±0,07	0,30±0,03	0,28±0,03
Fc-рецептор к IgE CD23+, 10^9 кл/л	0,21±0,04	0,30±0,05*	0,35±0,02$^{\#\#}$	0,52±0,05	0,48±0,07	0,39±0,10$^{\#,+}$	0,34±0,05	0,32±0,05	0,30±0,05
Клетки, программируемые к клеточной гибели с рецептором CD95+, 10^9кл/л	0,31±0,05	0,26±0,04	0,40±0,04$^{\#,++}$	0,60±0,10	0,54±0,09	0,52±0,07	0,35±0,05	0,33±0,03	0,31±0,03

Примечание – уровень статистической значимости: $^{***}p < 0,001$, $^{**}p < 0,01$, $^{*}p < 0,05$ – значимость различий при сравнении низкого и среднего уровней физиологической концентрации sCD62L; $^{\#\#\#}p < 0,001$, $^{\#\#}p < 0,01$, $^{\#}p < 0,05$ – низкого и высокого уровней физиологической концентрации sCD62L, $^{+++}p < 0,001$, $^{++}p < 0,01$, $^{+}p < 0,05$ – среднего и высокого уровней физиологической концентрации sCD62L.

Подобная закономерность выявлена и в отношении свободного лиганда селектина sCD62L. Т.е., для жителей Архангельской обл. повышение концентрации sCD54, sCD62L в физиологических пределах отражает активизацию иммунокомпетентных клеток в целом, так и по соответствующему сигнальному пути.

У жителей Мурманской обл. и арх. Шпицберген увеличение концентрации свободных межклеточных молекул адгезии sCD54 и sCD62L в физиологических пределах взаимосвязано со снижением содержания их мембранных форм соответственно mCD54, CD62L и уменьшением содержания зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов, В-клеток, готовых к пролиферации, натуральных киллеров, что свидетельствует о подавлении активности Т-, В-лимфоцитов и клеток с соответствующими мембранными рецепторами (mCD54 и mCD62L).

Данные заключения подтверждены методами дисперсионного, кластерного анализов и коэффициентами прироста (убыли). Методом двухфакторного дисперсионного анализа установлено значимое влияние содержания всех изучаемых в работе mCD на концентрацию sCD54 ($p<0,05$-$0,001$). Умеренная доля факторного влияния мембранных структур на результирующий показатель sCD54 составила R^2=45 % ($p<0,05$)-62 % ($p<0,001$).

В таблице 16 представлены данные, полученные методом кластерного анализа. Доказано увеличение содержания клеток с рецептором CD54+ и изучаемых в работе фенотипов лимфоцитов при повышении концентрации свободной межклеточной молекулы адгезии sCD54 в физиологических пределах содержания у жителей Архангельской обл. и снижение содержания фенотипов лимфоцитов у жителей Мурманской обл. и арх. Шпицберген. Установлена прямая коррелятивная связь между sCD54 и лигандом sCD62L ($r=0,58$-$0,65$; $p<0,01$-$0,001$) у жителей, проживающих на изучаемых территориях.

В таблицах 17 и 18 представлены коэффициенты прироста (убыли) изменения содержания фенотипов лимфоцитов при увеличении концентрации

sCD54 и sCD62L в физиологических пределах у жителей Архангельской, Мурманской обл. и арх. Шпицберген.

Таблица 16 – Значения определяемых показателей в выделенных кластерным анализом группах у жителей Архангельской, Мурманской обл. и арх. Шпицберген, M (SD)

Показатель, ед. изм.	Архангельская область (n = 545)		Мурманская область (n = 362)		Арх. Шпицберген (n = 92)	
	Кластер 1 n = 325	Кластер 2 n = 220	Кластер 1 n = 277	Кластер 2 n = 85	Кластер 1 n = 40	Кластер 2 n = 52
sCD54, нг/мл	134,41 (31,418)	235,98 (30,135)***	211,04 (41,774)	379,08 (57,070)***	97,17 (63,330)	367,06 (67,179)***
CD54, 10^9 кл/л	0,30 (0,09)	0,73 (0,235)***	0,54 (0,185)	0,40 (0,181)**	0,55 (0,129)	0,29 (0,04)***
sCD62L, нг/мл	3,12 (1,245)	8,24 (1,856)***	7,57 (2,518)	16,22 (2,937)***	11,56 (3,124)	20,45 (3,245)***
CD62L, 10^9 кл/л	0,30 (0,188)	0,48 (0,182)**	0,65 (0,355)	0,46 (0,157**)	0,50 (0,312)	0,29 (0,160)***
CD3, 10^9 кл/л	0,44 (0,174)	0,65 (0,195)**	0,84 (0,317)	0,61 (0,324)**	0,68 (0,345)	0,50 (0,223)**
CD4, 10^9 кл/л	0,38 (0,172)	0,55 (0,196)**	0,60 (0,364)	0,46 (0,246)**	0,54 (0,312)	0,42 (0,224)*
CD8, 10^9 кл/л	0,33 (0,149)	0,50 (0,190)**	0,56 (0,267)	0,40 (0,220)**	0,42 (0,212)	0,36 (0,155)
CD10, 10^9 кл/л	0,32 (0,123)	0,49 (0,175)**	0,50 (0,298)	0,38 (0,167)*	0,49 (0,145)	0,38 (0,234)*
CD23, 10^9 кл/л	0,31 (0,193)	0,57 (0,204)***	0,47 (0,167)	0,27 (0,187)***	0,41 (0,27)	0,38 (0,234)
CD16, 10^9 кл/л	0,32 (0,129)	0,49 (0,167)**	0,59 (0,317)	0,42 (0,198)**	0,60 (0,284)	0,47 (0,250)**
CD56, 10^9 кл/л	0,28 (0,149)	0,45 (0,167)**	0,55 (0,174)	0,40 (0,182)**	0,58 (0,235)	0,40 (0,195)**
CD71, 10^9 кл/л	0,34 (0,166)	0,45 (0,156)*	0,52 (0,302)	0,45 (0,227)	0,37 (0,268)	0,29 (0,161)
CD95, 10^9 кл/л	0,31 (0,167)	0,43 (0,155)*	0,44 (0,181)	0,37 (0,198)	0,35 (0,177)	0,34 (0,181)

Примечание – уровень статистической значимости: *** – $p < 0,001$, ** – $p < 0,01$, * – $p < 0,05$ – значимость различий при сравнении кластеров одной территории.

Установлено, что самые высокие коэффициенты прироста получены для мембранных молекул адгезии CD54 и CD62L у жителей Архангельской обл. (111,76-138,09 %). Полученные данные свидетельствуют о параллельном и однонаправленном формировании мембранных и сывороточных молекул адгезии у жителей северной территории. Напротив, у жителей Мурманской обл. и арх. Шпицбергена коэффициенты убыли отражают обратную зависимость влияния

концентраций sCD54 и sCD62L на содержание лимфоцитов с соответствующими рецепторами CD54+ (-42,31 и -46,30) и CD62L+ (-54,79 и -52,00) и изучаемых фенотипов лимфоцитов.

Разнонаправленное влияние концентраций свободных молекул адгезии на содержание соответствующей мембранной формы, скорее всего, связано с функциональной способностью свободного лиганда селектина ингибировать уровень активности иммунокомпетентных клеток. L-селектин обеспечивает первую фазу выхода клеток в ткани, т.е. роллинг лейкоцитов по эндотелию, что позволяет лейкоцитам закрепляться на сосудистой стенке и перемещаться по выстилке эндотелия до получения внеклеточных сигналов, которые приводят к трансэндотелиальной миграции в ткани. sCD54 играет важную роль в модуляции иммунного ответа и взаимодействия иммунокомпетентных клеток.

Таблица 17 – Коэффициенты прироста (убыли) изменения содержания фенотипов лимфоцитов при увеличении концентрации sCD54 в физиологических пределах у жителей Архангельской, Мурманской обл. и арх. Шпицберген, %

Территория	CD3+	CD4+	CD8+	CD10+	CD16+	CD56+	CD62L+	CD54+	CD23+	CD71+	CD95+
Архангельская область	61,36	89,18	70,73	65,38	10,15	90,91	66,67	125,02	69,56	27,59	30,12
Мурманская область	-14,29	-19,30	-20,00	-25,00	-20,69	0,00	-46,00	-42,31	-27,78	-10,00	-17,91
Арх. Шпицберген	-23,88	-20,00	-13,16	-22,45	-26,23	-31,15	-30,23	-46,30	3,13	-14,70	-11,11

Таблица 18 – Коэффициенты прироста (убыли) изменения содержания фенотипов лимфоцитов при увеличении концентрации sCD62L в физиологических пределах у жителей Архангельской, Мурманской обл. и арх. Шпицберген, %

Территория	CD3+	CD4+	CD8+	CD10+	CD16+	CD56+	CD62L+	CD54+	CD23+	CD71+	CD95+
Архангельская область	77,75	97,14	64,10	68,00	15,79	100,00	111,76	138,09	66,67	35,71	29,03
Мурманская область	-28,38	-37,68	-36,36	-19,64	-34,92	-44,11	-54,79	-28,36	-25,00	-12,72	-13,33
Арх. Шпицберген	-18,33	-25,00	-12,5	-21,28	-26,23	-28,33	-52,00	-49,12	-11,76	-12,50	-11,43

У жителей Мурманской обл. и арх. Шпицберген при увеличении концентраций свободных молекул адгезии sCD54 и sCD62L в физиологических пределах отрицательный знак в коэффициентах прироста (убыли) для других фенотипов лимфоцитов подтверждает подавление активизации Т- и В-лимфоцитов.

Обобщение. Проведенный анализ показал, что у жителей Архангельской обл. увеличение концентраций свободных межклеточных молекул адгезии sCD54 и sCD62L в физиологических пределах отражает активизацию Т-, В-лимфоцитов и клеток по соответствующему сигнальному пути.

У жителей Мурманской обл. и арх. Шпицберген повышение концентрации sCD54 и sCD62L ассоциировано с подавлением активизации иммунокомпетентных клеток и клеток с соответствующими мембранными рецепторами CD54+ и CD62L+. То есть, функциональная роль свободных межклеточных молекул адгезии sCD54 и sCD62L у жителей северной территории заключается в активизации процесса идентификации антигена, что проявляется увеличением миграционных процессов с повышением общего пула циркулирующих лимфоцитов, а у жителей арктических территорий – в подавлении процессов клеточной активизации, пролиферации, дифференцировки и апоптоза лимфоцитов, что, скорее всего, связано с более высокими уровнями агрегации лимфоцитов и нейтрофильных гранулоцитов (10,45 и 6,02 %) и (7,19 и 4,17 %) соответственно.

L-селектин (sCD62L) после фиксации клетки крови к гепарин-сульфату мембраны эндотелиальных клеток обеспечивает первую фазу (роллинг) выхода клеток в ткани. Затем происходит активизация хемокиновых рецепторов, приводящая к конформационным изменениям интегринов с последующим их связыванием с лигандами на поверхности эндотелия. Во время роллинга лейкоциты закрепляются на сосудистой стенке и в дальнейшем перемещаются по выстилке эндотелия до получения внеклеточных сигналов, приводящих к трансэндотелиальной миграции в ткани (Ley K. et al., 2007; Colditz I.G. et al., 2007). В физиологических условиях роллинг на селектинах служит предпосылкой

для возникновения более плотной адгезии посредством связывания через интегрины. Селектины расположены на вершинах складок плазматической мембраны лейкоцитов; в ответ на стимуляцию цитокинами и медиаторами воспаления селектины быстро слущиваются с поверхности активированных клеток путем Ca^{2+}-зависимого протеолитического расщепления белков, параллельно увеличивается эффективность адгезии через β2-интегрины (Godin C. et al., 1993; Granger D. N., Kubes P., 1994; Capra F. et al., 2000; Rui-dan Z. et al., 2011). Свободные межклеточные молекулы адгезии формируются в основном, также, как и другие свободные рецепторы и их лиганды, путем шеддинга в результате протеолитического расщепления трансмембранного участка в физиологических условиях или вследствие деструкции клеток (Rothlein R. et al., 1991; Fasching P. et al., 1996; Бабаев А.А. с соавт., 2011).

3.4 Особенности взаимосвязи концентрации сывороточного рецептора к FcIgE (sCD23) с содержанием клеток лейкоцитарного звена системы крови у жителей Архангельской, Мурманской областей и арх. Шпицберген

Молекула CD23 (FceRII) – низкоаффинный рецептор лектинового типа с молекулярной массой 45 кД, выявляется на зрелых активированных лимфоцитах, моноцитах, макрофагах и эозинофилах, является дифференцировочным антигеном В-клеток, несущих поверхностные иммуноглобулины M и D.

В таблице 19 представлены средние значения содержания субпопуляций лейкоцитов у практически здоровых лиц, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, в зависимости от уровней физиологической концентрации сывороточного рецептора к Fc IgE – sCD23.

На основании проведенного анализа увеличение концентрации в физиологических пределах от низкого к высоким уровням sCD23 у жителей Архангельской обл. ассоциировано с повышением содержания лейкоцитов, преимущественно за счёт уровней нейтрофильных гранулоцитов, в том числе сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов.

Таблица 19 – Среднее содержание субпопуляций лейкоцитов при низком, среднем, высоком физиологическом уровне sCD23 у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, M ± m

Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n = 563)			Мурманская область (n = 346)			Арх. Шпицберген (n = 92)		
	Уровни физиологической концентрации sCD23								
	Низкий n = 186	Средний n = 188	Высокий n = 189	Низкий n = 79	Средний n = 105	Высокий n = 162	Низкий n = 27	Средний n = 29	Высокий n = 36
sCD23, нг/мл	7,51±0,32	22,02±0,60***	41,28±1,01$^{###, +++}$	66,21±2,17	`138,81±2,86***	201,66±1,93$^{###, ++}$	125,288±1,33	160,23±3,23***	189,65±5,17$^{###, +++}$
Лейкоциты, 10^9 кл/л	4,81±0,16	5,18±0,18*	6,39±0,16$^{##, ++}$	7,63±0,31	6,94±0,27*	6,11±0,26$^{##,++}$	5,87±0,24	4,75±0,25**	4,50±0,19$^{##}$
Нейтрофильные гранулоциты, 10^9 кл/л	2,80±0,12	2,89±0,13	3,35±0,13$^{##}$	3,67±0,22	3,37±0,23*	3,05±0,16$^{##,+}$	2,56±0,26	2,30±0,17	2,29±0,14
Палочкоядерные нейтрофилы, 10^9 кл/л	0,20±0,02	0,24±0,03	0,23±0,02	0,76±0,15	0,74±0,14	0,43±0,05$^{##, ++}$	0,22±0,03	0,18±0,03	0,20±0,03
Сегментоядерные нейтрофилы, 10^9 кл/л	2,60±0,11	2,65±0,13	3,12±0,13$^{##}$	2,91±0,20	2,63±0,15*	2,62±0,15$^{##}$	2,34±0,26	2,12±0,17	2,09±0,13
Моноциты, 10^9 кл/л	0,30±0,02	0,32±0,03	0,33±0,02	0,66±0,14	0,55±0,07	0,50±0,09$^{#}$	0,26±0,04	0,20±0,05	0,20±0,03
Эозинофилы, 10^9 кл/л	0,11±0,01	0,10±0,01	0,10±0,02	0,27±0,04	0,20±0,04	0,17±0,02$^{#}$	0,18±0,04	0,15±0,03	0,14±0,02
Базофилы,10^9 кл/л	0,04±0,01	0,04±0,01	0,07±0,02	0,12±0,03	0,09±0,03	0,03±0,01$^{###,+++}$	0,13±0,01	0,05±0,03***	0,02±0,01$^{###,+++}$
Лимфоциты,10^9 кл/л	1,56±0,07	1,83±0,06*	2,50±0,06$^{##,++}$	2,91±0,26	2,73±0,33	2,36±0,10$^{##,++}$	2,74±0,21	2,05±0,23**	1,85±0,11$^{###, +}$

Примечание – уровень статистической значимости: $^{***}p < 0,001$, $^{**}p < 0,01$, $^{*}p < 0,05$ – значимость различий при сравнении низкого и среднего уровней физиологической концентрации sCD23; $^{###}p < 0,001$, $^{##}p < 0,01$, $^{#}p< 0,05$ – низкого и высокого уровней физиологической концентрации sCD23, $^{+++}p<0,001$, $^{++}p<0,01$, $^{+}p<0,05$ – среднего и высокого уровней физиологической концентрации sCD23.

Напротив, у жителей арктических территорий, проживающих в Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, увеличение концентрации свободного рецептора к Fc IgE в физиологических пределах взаимосвязано со снижением содержания лейкоцитов, у лиц Мурманской обл. преимущественно за счет уменьшения уровней нейтрофильных гранулоцитов, эозинофилов, базофилов, моноцитов и лимфоцитов, а у жителей арх. Шпицберген – снижения содержания базофилов и лимфоцитов.

В таблице 20 представлено среднее содержание фенотипов лимфоцитов при низком, среднем, высоком физиологическом уровне сывороточного рецептора к Fc IgE у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген. Анализ полученных данных показал, что у жителей Архангельской обл. увеличение концентрации sCD23 в физиологических пределах ассоциировано с повышением содержания мембранного рецептора mCD23, а также с увеличением содержания зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, В-клеток, способных к пролиферации, Т-лимфоцитов с рецептором к IL-2, натуральных киллеров CD16+, Т-лимфоцитов с рецептором к трансферрину и клеток к программируемой клеточной гибели. Т.е., для жителей Архангельской обл. повышение концентрации sCD23 в физиологических пределах отражает активизацию иммунокомпетентных клеток в целом и по соответствующему сигнальному пути. Напротив, у жителей Арктики увеличение концентрации свободного рецептора к Fc IgE в физиологических пределах ассоциировано со снижением содержания соответствующего мембранного рецептора, а также с уменьшением содержания фенотипов лимфоцитов. У лиц Мурманской обл. увеличение концентрации sCD23 преимущественно взаимосвязано со снижением содержания зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, В-клеток, способных к пролиферации, натуральных киллеров, Т-лимфоцитов с рецептором к трансферрину и клеток к программируемой клеточной гибели.

Таблица 20 – Среднее содержание фенотипов лимфоцитов при низком, среднем, высоком физиологическом уровне sCD23 у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, M ± m

Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n = 563)			Мурманская область (n = 346)			Арх. Шпицберген (n = 92)		
	Уровни физиологической концентрации sCD23								
	Низкий n = 186	Средний n = 188	Высокий n = 189	Низкий n = 79	Средний n = 105	Высокий n = 162	Низкий n = 27	Средний n = 29	Высокий n = 36
sCD23, нг/мл	7,51±0,32	22,02±0,60***	41,28±1,01$^{###, +++}$	66,21±2,17	`138,81±2,86***	201,66±1,93$^{###, ++}$	125,288±1,33	160,23±3,23***	189,65±5,17$^{###, +++}$
Fc-рецептор к IgE CD23+, 10^9 кл/л	0,22±0,02	0,28±0,01	0,45±0,01$^{###,++}$	0,89±0,07	0,44±0,02***	0,20±0,01$^{###,+++}$	0,69±0,05	0,40±0,03***	0,31±0,02$^{###, +}$
Зрелые Т-лимфоциты CD3+, 10^9 кл/л	0,39±0,02	0,52±0,03*	0,67±0,03$^{##,++}$	0,74±0,04	0,57±0,09**	0,46±0,09$^{###, +}$	0,81±0,11	0,62±0,07**	0,55±0,03$^{##, +}$
Т-хелперы CD4+,10^9 кл/л	0,36±0,02	0,47±0,03*	0,57±0,06$^{##,+}$	0,57±0,08	0,44±0,03*	0,42±0,05$^{##}$	0,67±0,08	0,48±0,05**	0,44±0,03$^{##}$
Цитотоксические Т-лимфоциты CD8+,10^9 кл/л	0,35±0,02	0,46±0,04	0,58±0,06$^{##,+}$	0,52±0,07	0,48±0,04	0,37±0,06$^{#}$	0,51±0,06	0,38±0,03**	0,35±0,03$^{##}$
В-клетки, готовые к пролиферации CD10+, 10^9 кл/л	0,30±0,02	0,33±0,02	0,48±0,02$^{##,+}$	0,63±0,06	0,47±0,06*	0,45±0,07$^{##}$	0,60±0,06	0,43±0,04**	0,39±0,03$^{##}$
Натуральные киллеры CD16+, 10^9 кл/л	0,28±0,03	0,27±0,02	0,42±0,02$^{##,++}$	0,72±0,07	0,51±0,05**	0,49±0,05$^{##}$	0,61±0,03	0,33±0,04***	0,30±0,04$^{###}$
Натуральные киллеры CD56+, 10^9 кл/л	0,33±0,04	0,35±0,04	0,36±0,05	0,49±0,05	0,47±0,04	0,46±0,05	0,71±0,12	0,40±0,06**	0,34±0,05$^{###}$
Молекула межклеточной адгезии CD54+, 10^9 кл/л	0,45±0,07	0,47±0,06	0,44±0,04	0,52±0,07	0,49±0,06	0,35±0,06$^{##}$	0,58±0,12	0,39±0,03**	0,29±0,02$^{###, +}$

Окончание таблицы 20

Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n = 563)			Мурманская область (n = 346)			Арх. Шпицберген (n = 92)		
	Уровни физиологической концентрации sCD23								
	Низкий n = 186	Средний n = 188	Высокий n = 189	Низкий n = 79	Средний n = 105	Высокий n = 162	Низкий n = 27	Средний n = 29	Высокий n = 36
Молекула межклеточной адгезии CD62L+, 10^9 кл/л	0,30 ± 0,05	0,35 ± 0,04	0,37 ± 0,05	0,35 ± 0,05	0,32 ± 0,03	0,30 ± 0,03	0,53 ± 0,09	$0,27 \pm 0,03^{***}$	$0,25 \pm 0,05^{\#\#}$
Т-лимфоциты к трансферрину CD71, 10^9 кл/л	0,32 ± 0,02	0,37 ± 0,02	$0,43 \pm 0,02^{\#}$	0,77 ± 0,05	$0,46 \pm 0,04^{***}$	$0,42 \pm 0,08^{\#\#\#}$	0,50 ± 0,08	$0,30 \pm 0,03^{***}$	$0,29 \pm 0,03^{\#\#\#}$
Клетки, программируемые к клеточной гибели с рецептором CD95+, 10^9 кл/л	0,28 ± 0,03	0,30 ± 0,02	$0,39 \pm 0,02^{\#}$	0,66 ± 0,07	$0,42 \pm 0,04^{**}$	$0,38 \pm 0,09^{\#\#\#}$	0,49 ± 0,06	$0,31 \pm 0,03^{**}$	$0,28 \pm 0,02^{\#\#\#}$

Примечание – уровень статистической значимости: $^{***}p < 0,001$, $^{**}p < 0,01$, $^{*}p < 0,05$ – значимость различий при сравнении низкого и среднего уровней физиологической концентрации sCD23; $^{\#\#\#}p < 0,001$, $^{\#\#}p < 0,01$, $^{\#}p < 0,05$ – низкого и высокого уровней физиологической концентрации sCD23, $^{+++}p < 0,001$, $^{++}p < 0,01$, $^{+}p < 0,05$ – среднего и высокого уровней физиологической концентрации sCD23.

У жителей арх. Шпицберген повышение уровней sCD23 в физиологических пределах ассоциировано со снижением содержания зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, молекул межклеточной адгезии CD54 и CD62L, Т-лимфоцитов с рецептором к трансферрину и клеток к программируемой клеточной гибели. Таким образом, для жителей Мурманской обл. и арх. Шпицберген увеличение концентрации сывороточного рецептора к IgE в физиологических пределах отражает подавление активности Т- и В-лимфоцитов и клеток с соответствующим мембранным рецептором (mCD23).

Наши заключения подтверждены методами дисперсионного, кластерного анализов и коэффициентами прироста. Методом двухфакторного дисперсионного анализа установлено значимое влияние содержания всех изучаемых в работе mCD на концентрацию sCD23 ($p < 0,05$-$0,001$). Умеренная доля факторного влияния мембранных структур на результирующий показатель sCD23 составила $R^2 = 45$ % ($p < 0,05$)-59 % ($p < 0,001$).

В таблице 21 представлены данные, полученные методом кластерного анализа. Доказано увеличение содержания клеток с рецептором CD23+ и изучаемых в работе фенотипов лимфоцитов при повышении концентрации sCD23 в физиологических пределах у жителей Архангельской обл., и снижение содержания иммунокомпетентных клеток у жителей Мурманской обл. и арх. Шпицберген.

Таблица 21 – Значения определяемых показателей в выделенных кластерным анализом группах у жителей Архангельской, Мурманской обл. и арх. Шпицберген, M (SD)

Показатель, ед. изм.	Архангельская область n = 563		Мурманская область n = 346		Арх. Шпицберген n = 92	
	Кластер 1 n = 312	Кластер 2 n = 251	Кластер 1 n = 165	Кластер 2 n = 181	Кластер 1 n = 37	Кластер 2 n = 55
sCD23, нг/мл	18,69 (13,513)	78,82 (20,287)***	80,26 (26,253)	184,48 (27,641)***	128,49 (6,739)	181,92 (25,030)***
CD23, 10^9 кл/л	0,29 (0,146)	0,67 (0,348)***	0,73 (0,486)	0,25 (0,133)***	0,66 (0,20)	0,31 (0,08)***
CD3, 10^9 кл/л	0,46 (0,242)	0,60 (0,294)*	0,77 (0,345)	0,50 (0,172)**	0,75 (0,401)	0,60 (0,210)*
CD4, 10^9 кл/л	0,41 (0,223)	0,61 (0,273)*	0,59 (0,402)	0,41 (0,279)**	0,62 (0,328)	0,45 (0,182)*

Окончание таблицы 21

Показатель, ед. изм.	Архангельская область n = 563		Мурманская область n = 346		Арх. Шпицберген n = 92	
	Кластер 1 n = 312	Кластер 2 n = 251	Кластер 1 n = 165	Кластер 2 n = 181	Кластер 1 n = 37	Кластер 2 n = 55
CD8, 10^9 кл/л	0,38 (0,230)	0,57 (0,290)**	0,54 (0,393)	0,45 (0,287)*	0,49 (0,229)	0,35 (0,122)*
CD10, 10^9 кл/л	0,34 (0,196)	0,51 (0,162)*	0,59 (0,247)	0,51 (0,189)*	0,57 (0,224)	0,39 (0,157)*
CD16, 10^9 кл/л	0,30 (0,157)	0,55 (0,168)**	0,67 (0,341)	0,59 (0,490)*	0,63 (0,320)	0,35 (0,119)***
CD56, 10^9 кл/л	0,30 (0,157)	0,32 (0,165)	0,50 (0,165)	0,55 (0,277)	0,70 (0,385)	0,35 (0,174)***
CD62L, 10^9 кл/л	0,32 (0,170)	0,35 (0,185)	0,35 (0,223)	0,31 (0,197)	0,50 (0,345)	0,26 (0,116)***
CD54, 10^9 кл/л	0,42 (0,164)	0,44 (0,171)	0,53 (0,212)	0,47 (0,152)	0,56 (0,295)	0,27 (0,127)***
CD71, 10^9 кл/л	0,36 (0,187)	0,53 (0,250)**	0,68 (0,405)	0,53 (0,355)**	0,46 (0,322)	0,28 (0,123)***

Примечание – уровень статистической значимости: ***p<0,001, **p<0,01, *p<0,05 – значимость различий при сравнении кластеров одной территории.

В таблице 22 представлены коэффициенты прироста концентрации sCD23 в зависимости от содержания фенотипов лимфоцитов у жителей Архангельской, Мурманской обл. и арх. Шпицберген. Установлено, что самый высокий коэффициент прироста (>100 %) получен для мембранного рецептора Fc к IgE у жителей северной территории. Полученные данные свидетельствуют о параллельном и однонаправленном формировании мембранного и сывороточного рецептора к IgE у жителей Архангельской обл. Напротив, у жителей Мурманской обл. и арх. Шпицбергена коэффициенты прироста отражают обратную зависимость влияния концентрации sCD23 на содержание лимфоцитов с рецептором к IgE и изучаемых фенотипов лимфоцитов.

Обобщение. Проведенный анализ показал, что у жителей Архангельской обл. увеличение концентрации сывороточного рецептора к Fc IgE в физиологических пределах отражает активизацию Т-, В-лимфоцитов и клеток по соответствующему сигнальному пути.

Таблица 22 – Коэффициенты прироста концентрации sCD23 в зависимости от содержания фенотипов лимфоцитов у жителей Архангельской, Мурманской обл. и арх. Шпицберген, %

Территория	CD3+	CD4+	CD8+	CD10+	CD16+	CD56+	CD62L+	CD54+	CD23+	CD71+	CD95+
Архангельская область	71,79	58,33	65,71	60,00	53,57	9,09	23,33	-2,22	104,54	34,38	39,28
Мурманская область	-37,83	-26,31	-28,85	-28,57	-31,94	-6,12	-14,28	-32,69	-77,53	-45,45	-42,42
Архипелаг Шпицберген	-32,10	-34,33	-31,37	-35,00	-50,82	-52,11	-52,83	-50,00	-55,07	-45,00	-42,86

У жителей Мурманской обл. и арх. Шпицберген повышение концентрации sCD23 ассоциировано с подавлением активизации иммунокомпетентных клеток и одноимённых клеток с мембранным рецептором CD23+. Т.е. функциональная роль сывороточного рецептора к Fc IgE у жителей северных территорий заключается в поддержании состава и активизации иммунокомпетентных клеток, а у жителей арктических территорий – в подавлении процессов клеточной активизации, пролиферации, дифференцировки, межклеточного взаимодействия и апоптоза лимфоцитов.

Положение CD23 в клеточной мембране обычное: аминоконцевой участок ориентирован внутрь клетки, а карбоксильный – наружу. Известны две формы CD23a и CD23b, которые отличаются друг от друга несколькими аминокислотными остатками цитоплазматического домена; внеклеточные домены являются идентичными, следовательно, свободные формы являются идентичными по специфичности связывания. CD23a выявляется на нестимулированных В-лимфоцитах, а CD23b – на В-клетках, стимулированных IL-4, а также на моноцитах, эозинофилах, Т-клетках, клетках Лангерганса и тромбоцитах (Рамазанова Р.М. с соавт., 2003). Данный рецептор способен к аутопротеолитическому перевариванию, за счет которого рецептор распадается на растворимые фрагменты с молекулярной массой 37; 33; 25-27 и 12 кD, обладающих способностью (за исключением последнего) связывать IgE (Гущин И.С., 2000).

Таким образом, сиалогликопротеин CD23, являясь рецептором к Fc-фрагменту Ig, может образовываться клетками, несекретирующими Ig, и способен

через него связывать Ig и реагировать с Fc-фрагментом иммуноглобулинов карбоксильным участком, и может распадаться на фрагменты разной молекулярной массы с сохранением способности связывать Fc. Антитела к CD23 тормозят in vitro IL-4-опосредованный синтез IgE и антигенспецифический IgE-ответ. Вполне вероятно, что CD23 выполняет различные функции и спектр участия этой молекулы в физиологических реакциях, может быть, гораздо шире, чем сейчас представляется. Во всяком случае, mCD23 опосредует антителозависимую цитотоксичность паразитов, выполняемую эозинофилами, макрофагами, тромбоцитами. Рецептор может также исполнять роль молекулы клеточной адгезии за счет гомологии с семействами ELAM1 и GMP.

3.5 Особенности взаимосвязи концентрации сывороточного рецептора к IL-2 (sCD25) с содержанием клеток лейкоцитарного звена системы крови у жителей Архангельской, Мурманской областей и арх. Шпицберген

Мембранный антиген CD25 является высокоаффиным рецептором для IL-2 и состоит из субъединиц α (p55) и β (p70). Субъединица IL-2Rβ является постоянным компонентом мембран лимфоцитов, а субъединица IL-2Rα экспрессируется при связывании с IL-2. Эта субъединица соответствует низкоаффинному рецептору IL-2, и увеличение ее количества указывает на активацию клеток. Одним из важных лимфокинов, участвующих в развитии иммунного ответа, является интерлейкин-2 (IL-2). IL-2 – это секреторный мономерный гликопротеин, состоящий из 149 аминокислот и содержащий сигнальный пептид из 20 аминокислот (Orozco V.A. et al., 2020), который взаимодействует в первую очередь с Т-клетками, В-клетками и естественными киллерами. При связывании IL-2 с его рецептором повышается цитолитическая активность NK-клеток, повышается продукция иммуноглобулинов В-клетками (Shouse A.N. et al., 2024), кроме этого, IL-2 может оказывать воздействие на нейтрофилы и моноциты. Растворимая форма рецептора интерлейкина-2 (sIL-2R) секретируется при активации Т-клеток (Dik W.A., Heron M., 2020).

В таблице 23 представлены средние значения содержания субпопуляций лейкоцитов у практически здоровых людей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, в зависимости от низкого, среднего и высокого уровней физиологической концентрации сывороточного рецептора к IL-2 – sCD25.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что увеличение концентрации в физиологических пределах от низкого к высоким уровням sCD25 у жителей Архангельской обл. ассоциировано с повышением содержания лейкоцитов, преимущественно за счёт нейтрофильных гранулоцитов, в том числе сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов. У жителей Мурманской обл. повышение концентрации sCD25 взаимосвязано с увеличением содержания всех клеток лейкоцитарного ряда. Напротив, у жителей арх. Шпицберген увеличение концентрации свободного рецептора к IL-2 в физиологических пределах взаимосвязано со снижением содержания лейкоцитов преимущественно за счет уменьшения уровней нейтрофильных гранулоцитов, базофилов и лимфоцитов.

В таблице 24 представлено среднее содержание фенотипов лимфоцитов при низком, среднем и высоком физиологическом уровне сывороточного рецептора к IL-2 у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген.

Анализ полученных данных показал, что у жителей Архангельской обл. увеличение концентрации sCD25 в физиологических пределах ассоциировано с повышением содержания мембранного рецептора mCD25, а также с увеличением содержания зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, В-клеток, способных к пролиферации, натуральных киллеров CD16, CD56, молекулы межклеточной адгезии CD54, Т-лимфоцитов с рецептором к трансферрину и клеток к программируемой клеточной гибели. Т.е., для жителей Архангельской обл. повышение концентрации sCD25 в физиологических пределах отражает активизацию иммунокомпетентных клеток в целом и по соответствующему сигнальному пути.

Таблица 23 – Среднее содержание субпопуляций лейкоцитов при низком, среднем, высоком физиологическом уровне sCD25 у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, M ± m

Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n = 569)			Мурманская область (n = 396)			Арх. Шпицберген (n = 103)		
	Уровни физиологической концентрации sCD25								
	Низкий n = 186	Средний n = 188	Высокий n = 195	Низкий n = 128	Средний n = 132	Высокий n = 136	Низкий n = 32	Средний n = 34	Высокий n = 37
sCD25, нг/мл	1,99±0,05	2,90±0,03***	4,42±0,07$^{###, +++}$	2,43±0,11	`3,43±0,07***	4,71±,0,09$^{###, +++}$	6,40±0,07	7,51±0,07**	8,94±0,17$^{##, ++}$
Лейкоциты, 10^9 кл/л	4,69±0,16	6,21±0,21**	6,64±0,23$^{###, +}$	5,47±0,31	6,70±0,27*	8,47±0,26$^{##,++}$	6,79±0,24	5,27±0,23**	4,53±0,19$^{###, ++}$
Нейтрофильные гранулоциты, 10^9 кл/л	2,68±0,11	3,48±0,17*	3,55±0,18$^{##}$	2,69±0,26	3,43±0,20*	4,49±0,28$^{###,++}$	2,89±0,25	2,56±0,18*	2,34±0,14$^{##,+}$
Палочкоядерные нейтрофилы, 10^9 кл/л	0,20±0,02	0,23±0,02	0,23±0,02	0,25±0,04	0,40±0,05*	0,58±0,08$^{###, ++}$	0,21±0,04	0,20±0,03	0,20±0,02
Сегментоядерные нейтрофилы, 10^9 кл/л	2,48±0,11	3,25±0,16*	3,32±0,17$^{##}$	2,44±0,22	3,03±0,15*	3,91±0,20$^{##,+}$	2,68±0,25	2,36±0,18**	2,14±0,17$^{##,+}$
Моноциты, 10^9 кл/л	0,31±0,02	0,34±0,02	0,31±0,03	0,58±0,15	0,55±0,07	0,79±0,09$^{#,++}$	0,28±0,04	0,23±0,03	0,19±0,04
Эозинофилы, 10^9 кл/л	0,13±0,01	0,15±0,01	0,17±0,02	0,20±0,04	0,26±0,05	0,28±0,05$^{#}$	0,18±0,04	0,14±0,02	0,14±0,03
Базофилы,10^9 кл/л	0,05±0,01	0,06±0,01	0,07±0,02	0,08±0,03	0,16±0,03***	0,24±0,01$^{###,+}$	0,13±0,01	0,06±0,03***	0,05±0,01$^{###}$
Лимфоциты,10^9 кл/л	1,53±0,07	2,18±0,06**	2,57±0,09$^{###,++}$	1,92±0,27	2,35±0,26*	2,67±0,17$^{##,+}$	3,31±0,17	2,28±0,16**	1,81±0,06$^{###, ++}$

Примечание – уровень статистической значимости: ***p <0,001, **p<0,01, *p<0,05 – при сравнении низкого и среднего уровней физиологической концентрации sCD25; $^{###}$p<0,001, $^{##}$p<0,01, $^{#}$p<0,05 – низкого и высокого уровней физиологической концентрации sCD25, $^{+++}$p<0,001, $^{++}$p<0,01, $^{+}$p<0,05 – среднего и высокого уровней физиологической концентрации sCD25.

Таблица 24 – Среднее содержание фенотипов лимфоцитов при низком, среднем и высоком физиологическом уровне sCD25 у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, M ± m

Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n = 569)			Мурманская область (n = 396)			Арх. Шпицберген (n = 103)		
	Уровни физиологической концентрации sCD25								
	Низкий n = 186	Средний n = 188	Высокий n = 195	Низкий n = 128	Средний n = 132	Высокий n = 136	Низкий n = 32	Средний n = 34	Высокий n = 37
sCD25, нг/мл	1,99±0,05	2,90±0,03***	4,42±0,07$^{###, +++}$	2,43±0,11	`3,43±0,07***	4,71±,0,09$^{###, +++}$	6,40±0,07	7,51±0,07**	8,94±0,17$^{##, ++}$
Т-лимфоциты с рецептором к IL-2 CD25+, 10^9 кл/л	0,26±0,02	0,42±0,01**	0,56±0,02$^{###,++}$	0,38±0,07	0,44±0,05	0,50±0,02$^{##}$	0,71±0,01	0,51±0,01**	0,33±0,02$^{###, ++}$
Т-лимфоциты CD3+, 10^9 кл/л	0,40±0,03	0,59±0,02**	0,70±0,04$^{###,++}$	0,52±0,07	0,57±0,09**	0,64±0,07$^{##}$	0,98±0,08	0,61±0,03**	0,48±0,02$^{###, ++}$
Т-хелперы CD4+,10^9 кл/л	0,33±0,02	0,55±0,03**	0,57±0,03$^{###}$	0,35±0,06	0,47±0,06*	0,63±0,05$^{###,++}$	0,75±0,08	0,50±0,02**	0,38±0,02$^{###, ++}$
Цитотоксические Т-лимфоциты CD8+,10^9 кл/л	0,34±0,03	0,52±0,03**	0,58±0,04$^{###}$	0,36±0,07	0,45±0,04	0,53±0,07$^{##,+}$	0,58±0,05	0,36±0,02**	0,33±0,03$^{##}$
В-клетки, готовые к пролиферации CD10+, 10^9 кл/л	0,28±0,02	0,41±0,02*	0,51±0,02$^{##,+}$	0,40±0,06	0,45±0,05	0,52±0,05$^{##}$	0,70±0,06	0,44±0,03***	0,37±0,02$^{###}$
Натуральные киллеры CD16+, 10^9 кл/л	0,30±0,03	0,43±0,03**	0,48±0,02$^{##}$	0,50±0,09	0,51±0,08	0,53±0,05	0,66±0,03	0,54±0,05*	0,38±0,04$^{###,++}$
Натуральные киллеры CD56+, 10^9 кл/л	0,28±0,05	0,29±0,03	0,33±0,03	0,40±0,06	0,45±0,04	0,50±0,05$^{#}$	0,68±0,10	0,49±0,07**	0,48±0,04$^{##}$
Молекула межклеточной адгезии CD54+, 10^9 кл/л	0,30±0,04	0,36±0,05	0,43±0,08$^{##}$	0,30±0,04	0,48±0,06**	0,47±0,06$^{##}$	0,61±0,08	0,40±0,05**	0,27±0,03$^{###, ++}$
Молекула межклеточной адгезии CD62L+, 10^9 кл/л	0,31±0,04	0,36±0,04	0,37±0,05	0,36±0,05	0,52±0,06**	0,53±0,07$^{##}$	0,53±0,09	0,36±0,03**	0,33±0,01$^{###}$
Т-лимфоциты к трансферрину CD71, 10^9 кл/л	0,28±0,02	0,41±0,02*	0,46±0,03$^{##}$	0,37±0,05	0,48±0,05*	0,50±0,06$^{##}$	0,53±0,08	0,32±0,02**	0,25±0,03$^{###}$
Клетки, программируемые к клеточной гибели с рецептором CD95+, 10^9 кл/л	0,26±0,02	0,40±0,03*	0,45±0,03$^{##}$	0,45±0,04	0,52±0,04	0,56±0,07$^{#}$	0,51±0,05	0,35±0,03**	0,28±0,02$^{###}$

Примечание – уровень статистической значимости: $^{***}p<0,001$, $^{**}p<0,01$, $^{*}p<0,05$ – при сравнении низкого и среднего уровней физиологической концентрации sCD25; $^{###}p<0,001$, $^{##}p<0,01$, $^{#}p<0,05$ – низкого и высокого уровней физиологической концентрации sCD25, $^{+++}p<0,001$, $^{++}p<0,01$, $^{+}p<0,05$ – среднего и высокого уровней физиологической концентрации sCD25.

Подобная закономерность характерна и для жителей Мурманской обл.: увеличение концентрации sCD25 в физиологических пределах взаимосвязано с повышением содержания мембранного рецептора mCD25, а также с увеличением содержания зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, В-клеток, способных к пролиферации, натуральных киллеров CD56+, молекул межклеточной адгезии CD54 и CD62L, Т-лимфоцитов с рецептором к трансферрину и клеток к программируемой клеточной гибели. Т.е. для жителей Мурманской обл., также, как и для лиц, проживающих в Архангельской области, повышение концентрации свободного рецептора к IL-2 в физиологических пределах отражает активизацию иммунокомпетентных клеток в целом и по соответствующему сигнальному пути.

Напротив, у жителей арх. Шпицберген увеличение концентрации sCD25 в физиологических пределах ассоциировано со снижением содержания соответствующего мембранного рецептора, а также с уменьшением содержания зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, натуральных киллеров CD16+, CD56+, В-клеток, способных к пролиферации, молекул межклеточной адгезии CD54+ и CD62L+, Т-лимфоцитов с рецептором к трансферрину и клеток к программируемой клеточной гибели. Таким образом, для жителей арх. Шпицберген увеличение концентрации сывороточного рецептора к IL-2 в физиологических пределах отражает подавление активности Т- и В-лимфоцитов и клеток с соответствующим мембранным рецептором (mCD25).

Данные заключения подтверждены методами дисперсионного и кластерного анализов, а также коэффициентами прироста (убыли). Методом двухфакторного дисперсионного анализа установлено значимое влияние содержания всех изучаемых в работе mCD на концентрацию sCD25 ($p<0,05$-$0,001$). Умеренная доля факторного влияния мембранных структур на результирующий показатель sCD25 составила R^2=40 % ($p<0,05$)-61 % ($p<0,001$).

В таблице 25 представлены данные, полученные методом кластерного анализа. Доказано увеличение содержания клеток с рецептором CD25+ и

изучаемых в работе фенотипов лимфоцитов при повышении концентрации sCD25 в физиологических пределах содержания у жителей Архангельской и Мурманской обл. и снижение содержания фенотипов лимфоцитов у жителей арх. Шпицберген.

Таблица 25 – Значения определяемых показателей в выделенных кластерным анализом группах у жителей Архангельской, Мурманской обл. и арх. Шпицберген, M (SD)

Показатель, ед. изм.	Архангельская область n = 569		Мурманская область n = 396		Арх. Шпицберген n = 103	
	Кластер 1 n = 467	Кластер 2 n = 102	Кластер 1 n = 167	Кластер 2 n = 229	Кластер 1 n = 65	Кластер 2 n = 38
sCD25, нг/мл	2,98 (0,988)	8,24 (1,838)***	3,12 (0,645)	5,20 (0,665)***	7,50 (0,964)	11,52 (0,925)**
CD25, 10^9 кл/л	0,40 (0,170)	0,82 (0,193)***	0,42 (0,220)	0,71 (0,434)***	0,52 (0,162)	0,17 (0,06)***
CD3, 10^9 кл/л	0,55 (0,291)	0,82 (0,285)**	0,52 (0,218)	0,78 (0,541)***	0,70 (0,304)	0,36 (0,08)***
CD4, 10^9 кл/л	0,48 (0,250)	0,69 (0,344)**	0,57 (0,289)	0,77 (0,452)**	0,55 (0,256)	0,27 (0,09)***
CD8, 10^9 кл/л	0,47 (0,312)	0,69 (0,259)**	0,54 (0,202)	0,72 (0,443)***	0,43 (0,185)	0,22 (0,05)***
CD10, 10^9 кл/л	0,40 (0,181)	0,56 (0,229)*	0,45 (0,198)	0,64 (0,603)*	0,50 (0,225)	0,26 (0,09)***
CD16, 10^9 кл/л	0,40 (0,132)	0,43 (0,111)	0,59 (0,295)	0,80 (0,862)***	0,60 (0,288)	0,40 (0,09)***
CD56, 10^9 кл/л	0,30 (0,157)	0,28 (0,145)	0,44 (0,161)	0,64 (0,488)***	0,64 (0,295)	0,51 (0,101)**
CD62L, 10^9 кл/л	0,32 (0,170)	0,35 (0,185)	0,40 (0,145)	0,52 (0,223)*	0,50 (0,228)	0,36 (0,08)**
CD54, 10^9 кл/л	0,44 (0,125)	0,58 (0,218)**	0,36 (0,155)	0,50 (0,225)**	0,57 (0,293)	0,27 (0,09)***
CD71, 10^9 кл/л	0,41 (0,234)	0,56 (0,249)**	0,48 (0,214)	0,64 (0,571)***	0,37 (0,235)	0,18 (0,07)***
CD95, 10^9 кл/л	0,27 (0,129)	0,40 (0,159)**	0,52 (0,143)	0,73 (0,679)**	0,38 (0,177)	0,22 (0,07)***

Примечание – уровень статистической значимости: ***p<0,001, **p<0,01, *p<0,05 – значимость различий при сравнении кластеров одной территории.

В таблице 26 представлены коэффициенты прироста концентрации sCD25 в зависимости от содержания фенотипов лимфоцитов у жителей Архангельской, Мурманской обл. и арх. Шпицберген. Установлено, что самый высокий коэффициент прироста (> 100 %) получен для мембранного рецептора к IL-2 у жителей северной территории. Эти данные свидетельствуют о параллельном и

однонаправленном формировании мембранного и сывороточного рецептора к IL-2 у жителей Архангельской обл. У жителей Мурманской обл. положительные коэффициенты прироста свидетельствуют об активизации Т- и В-лимфоцитов при увеличении концентрации sCD25 в физиологических пределах. Напротив, у жителей арх. Шпицбергена коэффициенты прироста (убыли) отражают обратную зависимость влияния концентрации sCD25 на содержание лимфоцитов с рецептором к IL-2 и изучаемых фенотипов лимфоцитов.

Таблица 26 – Коэффициенты прироста (убыли) концентрации sCD25 в зависимости от содержания фенотипов лимфоцитов у жителей Архангельской, Мурманской обл. и арх. Шпицберген, %

Территория	CD3+	CD4+	CD8+	CD10+	CD16+	CD56+	CD62L+	CD54+	CD25+	CD71+	CD95+
Архангельская область	75,00	72,72	70,59	82,14	60,00	17,86	19,36	43,33	115,38	64,29	73,08
Мурманская область	23,08	80,00	47,22	30,00	6,00	25,00	47,22	56,67	31,58	35,14	24,44
Арх. Шпицберген	-51,02	-51,02	-43,10	-47,14	-50,82	-42,42	-37,70	-55,74	-53,52	-52,83	-45,10

Обобщение. Проведенный анализ показал, что у жителей Архангельской и Мурманской обл. увеличение концентрации сывороточного рецептора к IL-2 в физиологических пределах отражает активизацию Т-, В-лимфоцитов и клеток по соответствующему сигнальному пути. У жителей арх. Шпицберген повышение концентрации sCD25 ассоциировано с подавлением активизации иммунокомпетентных клеток и одноимённых клеток с мембранным рецептором CD25+. Т.е. функциональная роль сывороточного рецептора к IL-2 у жителей Архангельской и Мурманской областей заключается в поддержании состава и активизации иммунокомпетентных клеток, а у жителей арх. Шпицберген – в подавлении процессов клеточной активизации, пролиферации, дифференцировки, межклеточного взаимодействия и апоптоза лимфоцитов.

3.6 Особенности взаимосвязи концентрации сывороточных рецепторов CD16, CD56 с содержанием клеток лейкоцитарного звена системы крови у жителей Архангельской, Мурманской областей и арх. Шпицберген

В таблицах 27 и 28 представлены средние значения содержания субпопуляций лейкоцитов у практически здоровых людей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, в зависимости от низкого, среднего, высокого уровней физиологической концентрации сывороточных рецепторов CD16 и CD56.

На основании проведенного анализа у жителей Архангельской обл. увеличение концентрации в физиологических пределах от низкого к высоким уровням sCD16 ассоциировано с повышением содержания лейкоцитов, преимущественно за счёт уровней лимфоцитов, нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов, а повышение концентрации sCD56 взаимосвязано с увеличением содержания лимфоцитов, сегментоядерных форм нейтрофильных гранулоцитов и базофилов. У жителей Мурманской обл. повышение концентрации в физиологических пределах sCD16 ассоциировано тоже с повышением содержания лейкоцитов, но преимущественно за счёт уровней лимфоцитов, нейтрофильных гранулоцитов, эозинофилов и базофилов, а повышение концентрации sCD56 взаимосвязано с увеличением содержания всех клеток лейкоцитарного ряда. Напротив, у жителей, проживающих на арх. Шпицберген, увеличение концентрации свободных молекул sCD16 и sCD56 в физиологических пределах взаимосвязано со снижением содержания лейкоцитов преимущественно за счёт уменьшения уровней лимфоцитов и нейтрофильных гранулоцитов.

В таблицах 29 и 30 представлено среднее содержание фенотипов лимфоцитов при низком, среднем и высоком физиологическом уровне свободных молекул sCD16 и sCD56 у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген.

Таблица 27 – Среднее содержание субпопуляций лейкоцитов при низком, среднем, высоком физиологическом уровне sCD16 у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, M ± m

Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n = 613)			Мурманская область (n = 389)			Арх. Шпицберген (n = 105)		
	Уровни физиологической концентрации sCD16								
	Низкий n = 198	Средний n = 200	Высокий n = 215	Низкий n = 125	Средний n = 126	Высокий n = 138	Низкий n = 30	Средний n = 32	Высокий n = 43
sCD16, нг/мл	0,56±0,02	1,08±0,01***	1,75±0,02$^{###, +++}$	0,38±0,01	`1,59±0,05***	8,24±,0,09$^{###, +++}$	1,56±0,39	6,69±0,19**	10,65±0,33$^{###, +++}$
Лейкоциты, 10^9 кл/л	4,58±0,15	5,74±0,13**	6,64±0,23$^{###, +}$	5,45±0,27	5,93±0,23*	6,68±0,26$^{##,++}$	6,60±0,25	5,02±0,23**	4,61±0,18$^{###, ++}$
Нейтрофильные гранулоциты, 10^9 кл/л	2,61±0,12	3,09±0,12*	3,79±0,15$^{###, ++}$	2,88±0,23	3,02±0,20	3,21±0,25$^{##,+}$	3,10±0,23	2,36±0,18**	2,32±0,14$^{##}$
Палочкоядерные нейтрофилы, 10^9 кл/л	0,18±0,01	0,17±0,01	0,28±0,02$^{#,+}$	0,29±0,05	0,27±0,03	0,58±0,09$^{##, +++}$	0,21±0,04	0,18±0,02	0,19±0,02
Сегментоядерные нейтрофилы, 10^9 кл/л	2,43±0,11	2,92±0,12*	3,51±0,17$^{###,++}$	2,59±0,23	2,75±0,20	2,63±0,25	2,81±0,23	2,18±0,18**	2,13±0,13$^{##}$
Моноциты, 10^9 кл/л	0,30±0,02	0,33±0,02	0,40±0,02$^{#}$	0,43±0,14	0,41±0,09	0,42±0,05	0,29±0,05	0,18±0,03*	0,20±0,02$^{#}$
Эозинофилы, 10^9 кл/л	0,12±0,01	0,15±0,01	0,16±0,02	0,15±0,02	0,12±0,04	0,23±0,03$^{#,+++}$	0,19±0,03	0,15±0,02	0,14±0,02
Базофилы,10^9 кл/л	0,11±0,06	0,10±0,02	0,09±0,02	0,02±0,01	0,08±0,02***	0,09±0,01$^{###}$	0,06±0,01	0,05±0,01	0,05±0,02
Лимфоциты,10^9 кл/л	1,44±0,05	2,01±0,04**	2,65±0,08$^{###,++}$	1,97±0,21	2,30±0,20*	2,73±0,22$^{##,+}$	2,96±0,23	2,28±0,10**	1,90±0,10$^{##, ++}$

Примечание – уровень статистической значимости: $^{***}p<0,001$, $^{**}p<0,01$, $^{*}p<0,05$ – при сравнении низкого и среднего уровней физиологической концентрации sCD16; $^{###}p<0,001$, $^{##}p<0,01$, $^{#}p<0,05$ – низкого и высокого уровней физиологической концентрации sCD16, $^{+++}p<0,001$, $^{++}p<0,01$, $^{+}p<0,05$ – среднего и высокого уровней физиологической концентрации sCD16.

Таблица 28 – Среднее содержание субпопуляций лейкоцитов при низком, среднем, высоком физиологическом уровне sCD56 у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, M ± m

Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n = 648)			Мурманская область (n = 371)			Арх. Шпицберген (n = 97)		
	Уровни физиологической концентрации sCD56								
	Низкий n = 210	Средний n = 215	Высокий n = 223	Низкий n = 120	Средний n = 121	Высокий n = 130	Низкий n = 32	Средний n = 32	Высокий n = 33
sCD56, нг/мл	16,54±0,45	21,46±0,09**	24,54±0,11$^{\#\#,++}$	13,81±0,19	`16,26±0,26**	26,32±,0,25$^{\#\#\#,+++}$	14,36±0,35	25,99±1,21**	38,33±0,87$^{\#\#\#,++}$
Лейкоциты, 10^9 кл/л	5,06±0,24	5,77±0,13**	6,43±0,23$^{\#\#\#,++}$	5,39±0,28	6,22±0,23*	7,79±0,26$^{\#\#\#,++}$	6,25±0,27	5,00±0,23**	4,25±0,18$^{\#\#\#,++}$
Нейтрофильные гранулоциты, 10^9 кл/л	2,84±0,15	3,08±0,12*	3,15±0,16$^{\#\#}$	2,72±0,19	3,15±0,22*	3,98±0,27$^{\#\#,++}$	2,81±0,23	2,43±0,19**	1,86±0,17$^{\#\#,+}$
Палочкоядерные нейтрофилы, 10^9 кл/л	0,17±0,05	0,21±0,02	0,25±0,03	0,34±0,06	0,31±0,03	0,51±0,09$^{\#\#,++}$	0,24±0,04	0,23±0,03	0,11±0,02$^{\#\#\#,+++}$
Сегментоядерные нейтрофилы, 10^9 кл/л	2,67±0,15	2,87±0,11*	2,90±0,16$^{\#}$	2,38±0,19	2,83±0,22**	3,47±0,27$^{\#\#,++}$	2,57±0,23	2,20±0,19**	1,75±0,17$^{\#\#,++}$
Моноциты, 10^9 кл/л	0,41±0,04	0,41±0,02	0,38±0,03	0,43±0,97	0,42±0,06	0,63±0,09$^{\#\#,++}$	0,26±0,04	0,19±0,03	0,18±0,04
Эозинофилы, 10^9 кл/л	0,12±0,02	0,15±0,01	0,13±0,02	0,16±0,04	0,21±0,04	0,27±0,03$^{\#\#}$	0,20±0,04	0,12±0,02**	0,14±0,02
Базофилы,10^9 кл/л	0,03±0,01	0,04±0,02	0,07±0,01$^{\#\#\#}$	0,04±0,03	0,08±0,03***	0,13±0,01$^{\#\#\#}$	0,06±0,01	0,05±0,02	0,05±0,01
Лимфоциты,10^9 кл/л	1,66±0,09	2,09±0,06**	2,70±0,10$^{\#\#\#,++}$	2,04±0,12	2,36±0,16*	2,78±0,17$^{\#\#,+}$	2,92±0,11	2,21±0,15**	2,02±0,10$^{\#\#}$

Примечание – уровень статистической значимости: $^{***}p<0,001$, $^{*}*p<0,01$, $^{*}p<0,05$ – при сравнении низкого и среднего уровней физиологической концентрации sCD56; $^{\#\#\#}p<0,001$, $^{\#\#}p<0,01$, $^{\#}p<0,05$ – низкого и высокого уровней физиологической концентрации sCD56, $^{+++}p<0,001$, $^{++}p<0,01$, $^{+}p<0,05$ – среднего и высокого уровней физиологической концентрации sCD56.

Таблица 29 – Среднее содержание фенотипов лимфоцитов при низком, среднем, высоком физиологическом уровне свободной молекулы sCD16 у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, M ± m

Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n = 613)			Мурманская область (n = 389)			Арх. Шпицберген (n = 105)		
	Уровни физиологической концентрации sCD16								
	Низкий n = 198	Средний n = 200	Высокий n = 215	Низкий n = 125	Средний n = 126	Высокий n = 138	Низкий n = 30	Средний n = 32	Высокий n = 43
sCD16, нг/мл	0,56±0,02	1,08±0,01***	1,75±0,02$^{###, +++}$	0,38±0,01	`1,59±0,05***	8,24±,0,09$^{###, +++}$	1,56±0,39	6,69±0,19**	10,65±0,33$^{###, +++}$
Натуральные киллеры CD16+, 10^9 кл/л	0,19±0,01	0,37±0,01***	0,62±0,01$^{###,++}$	0,24±0,01	0,41±0,04**	0,71±0,04$^{###,+++}$	0,65±0,03	0,54±0,02**	0,40±0,02$^{###, ++}$
Т-лимфоциты CD3+, 10^9 кл/л	0,36±0,02	0,64±0,06***	0,77±0,05$^{###,+}$	0,33±0,05	0,44±0,06*	0,63±0,07$^{###,+ +}$	0,90±0,09	0,58±0,04***	0,49±0,03$^{###,+}$
Т-хелперы CD4+,10^9 кл/л	0,32±0,02	0,47±0,02***	0,62±0,03$^{###,++}$	0,32±0,07	0,45±0,06*	0,58±0,07$^{###,++}$	0,66±0,08	0,49±0,04**	0,38±0,03$^{###,+}$
Цитотоксические Т-лимфоциты CD8+,10^9 кл/л	0,29±0,02	0,42±0,02**	0,59±0,06$^{###,++}$	0,35±0,06	0,41±0,06	0,57±0,05$^{##,++}$	0,52±0,06	0,34±0,02**	0,28±0,02$^{###}$
В-клетки, готовые к пролиферации CD10+, 10^9 кл/л	0,28±0,02	0,39±0,01*	0,52±0,02$^{###,++}$	0,24±0,05	0,46±0,06***	0,56±0,05$^{###,+}$	0,64±0,07	0,41±0,02***	0,38±0,03$^{###}$
Натуральные киллеры CD56+, 10^9 кл/л	0,27±0,04	0,35±0,02	0,43±0,03$^{##}$	0,31±0,08	0,45±0,04**	0,50±0,05$^{###}$	0,55±0,04	0,45±0,04*	0,40±0,04$^{##}$
Молекула межклеточной адгезии CD54+, 10^9 кл/л	0,34±0,04	0,69±0,05***	0,77±0,03$^{###}$	0,25±0,05	0,41±0,04**	0,54±0,06$^{###,++}$	0,44±0,07	0,32±0,11**	0,30±0,06$^{##}$
Молекула межклеточной адгезии CD62L+, 10^9 кл/л	0,36±0,04	0,55±0,06**	0,62±0,04$^{###}$	0,37±0,05	0,49±0,06**	0,50±0,07$^{##}$	0,57±0,09	0,44±0,06**	0,29±0,05$^{###,++}$
Т-лимфоциты к трансферрину CD71, 10^9 кл/л	0,28±0,02	0,42±0,03**	0,51±0,02$^{###}$	0,26±0,05	0,43±0,05**	0,68±0,07$^{###,++}$	0,49±0,07	0,30±0,02**	0,22±0,02$^{###}$
Fc-рецептор к IgE CD23+, 10^9 кл/л	0,20±0,01	0,42±0,02***	0,61±0,03$^{###,++}$	0,30±0,06	0,60±0,08***	0,66±0,06$^{###}$	0,54±0,07	0,34±0,03**	0,30±0,03$^{###}$
Клетки, программируемые к клеточной гибели с рецептором CD95+, 10^9 кл/л	0,21±0,01	0,35±0,02**	0,50±0,02$^{###,++}$	0,26±0,08	0,47±0,05**	0,59±0,07$^{###,++}$	0,47±0,05	0,31±0,02**	0,28±0,03$^{###}$

Примечание – уровень статистической значимости: $^{***}p<0,001$, $^{**}p<0,01$, $^{*}p<0,05$ – при сравнении низкого и среднего уровней физиологической концентрации sCD16; $^{###}p<0,001$, $^{##}p<0,01$, $^{#}p<0,05$ – низкого и высокого уровней физиологической концентрации sCD16, $^{+++}p<0,001$, $^{++}p<0,01$, $^{+}p<0,05$ – среднего и высокого уровней физиологической концентрации sCD16.

Таблица 30 – Среднее содержание фенотипов лимфоцитов при низком, среднем, высоком физиологическом уровне свободной молекулы sCD56 у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, M ± m

Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n = 648)			Мурманская область (n = 371)			Арх. Шпицберген (n = 97)		
	Уровни физиологической концентрации sCD56								
	Низкий n = 210	Средний n = 215	Высокий n = 223	Низкий n = 120	Средний n = 121	Высокий n = 130	Низкий n = 32	Средний n = 32	Высокий n = 33
sCD56, нг/мл	16,54±0,45	21,46±0,09**	24,54±0,11$^{\#\#,++}$	13,81±0,19	`16,26±0,26**	26,32±,0,25$^{\#\#\#,+++}$	14,36±0,35	25,99±1,21**	38,33±0,87$^{\#\#\#,++}$
Натуральные киллеры CD56+, 10^9 кл/л	0,18±0,02	0,31±0,01**	0,65±0,03$^{\#\#\#,+++}$	0,26±0,01	0,42±0,05**	0,58±0,02$^{\#\#,++}$	0,53±0,04	0,39±0,04**	0,30±0,02$^{\#\#\#}$
Т-лимфоциты CD3+, 10^9 кл/л	0,45±0,04	0,77±0,03***	0,86±0,04$^{\#\#}$	0,40±0,06	0,53±0,06*	0,65±0,05 $^{\#\#,+}$	0,83±0,05	0,60±0,06**	0,56±0,04$^{\#\#}$
Т-хелперы CD4+,10^9 кл/л	0,40±0,03	0,54±0,03**	0,61±0,07$^{\#\#\#,++}$	0,39±0,03	0,43±0,05	0,60±0,06$^{\#\#\#,++}$	0,64±0,05	0,52±0,05*	0,37±0,03$^{\#\#\#,++}$
Цитотоксические Т-лимфоциты CD8+,10^9 кл/л	0,42±0,04	0,47±0,03	0,60±0,05$^{\#\#,+}$	0,37±0,03	0,47±0,05*	0,55±0,05$^{\#\#}$	0,49±0,03	0,34±0,06**	0,31±0,03$^{\#\#}$
В-клетки, готовые к пролиферации CD10+, 10^9 кл/л	0,27±0,03	0,39±0,01**	0,55±0,03$^{\#\#\#,++}$	0,34±0,04	0,45±0,07*	0,55±0,05$^{\#\#}$	0,62±0,05	0,45±0,06**	0,36±0,03$^{\#\#}$
Натуральные киллеры CD16+, 10^9 кл/л	0,28±0,04	0,40±0,02***	0,44±0,02$^{\#\#}$	0,39±0,05	0,48±0,07	0,61±0,07$^{\#\#,+}$	0,65±0,03	0,50±0,02**	0,35±0,04$^{\#\#\#,+}$
Молекула межклеточной адгезии CD54+, 10^9 кл/л	0,24±0,06	0,42±0,05**	0,45±0,04$^{\#\#\#}$	0,35±0,03	0,39±0,04	0,50±0,05$^{\#\#,+}$	0,54±0,05	0,42±0,03*	0,25±0,05$^{\#\#\#,++}$
Молекула межклеточной адгезии CD62L+, 10^9 кл/л	0,46±0,05	0,61±0,05**	0,73±0,06$^{\#\#\#,++}$	0,32±0,05	0,39±0,03	0,59±0,06$^{\#\#\#,++}$	0,49±0,07	0,34±0,04*	0,32±0,05$^{\#\#}$
Т-лимфоциты к трансферрину CD71, 10^9 кл/л	0,31±0,03	0,43±0,02**	0,60±0,04$^{\#\#\#,++}$	0,34±0,04	0,50±0,05*	0,58±0,05$^{\#\#}$	0,43±0,04	0,38±0,05	0,24±0,02$^{\#\#\#,++}$
Fc-рецептор к IgE CD23+, 10^9 кл/л	0,23±0,04	0,34±0,05*	0,53±0,03$^{\#\#\#,++}$	0,31±0,05	0,38±0,07	0,45±0,06$^{\#\#}$	0,52±0,05	0,42±0,05*	0,30±0,03$^{\#\#,+}$
Клетки, программируемые к клеточной гибели с рецептором CD95+, 10^9 кл/л	0,33±0,03	0,45±0,02**	0,63±0,05$^{\#\#\#,++}$	0,38±0,03	0,49±0,05	0,60±0,04$^{\#\#\#,+}$	0,45±0,04	0,36±0,05	0,28±0,03$^{\#\#}$

Примечание – уровень статистической значимости: $^{***}p<0,001$, $^{**}p<0,01$, $^{*}p<0,05$ – при сравнении низкого и среднего уровней физиологической концентрации sCD56; $^{\#\#\#}p<0,001$, $^{\#\#}p<0,01$, $^{\#}p<0,05$ – низкого и высокого уровней физиологической концентрации sCD56, $^{+++}p<0,001$, $^{++}p<0,01$, $^{+}p<0,05$ – среднего и высокого уровней физиологической концентрации sCD56.

Установлено, что у жителей Архангельской и Мурманской обл. увеличение концентрации свободных молекул sCD16 и sCD56 в физиологических пределах ассоциировано с повышением содержания соответствующих мембранных форм CD16 и CD56 соответственно, а также с увеличением содержания зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, В-клеток, способных к пролиферации, молекул межклеточной адгезии, Т-лимфоцитов с рецептором к трансферрину, Fc-рецептора к IgE и клеток к программируемой клеточной гибели.

Методом множественного корреляционного анализа установлено, что увеличение концентрации в сыворотке крови sCD16 и sCD56 у жителей Архангельской и Мурманской обл. ассоциировано с повышением содержания циркулирующих в периферической венозной крови CD16+ (r=0,51-0,55; p=0,0035) и CD56+ (r=0,52-0,56; p=0,0029) и увеличение концентрации sCD56 происходит с повышением содержания как NK-клеток (CD3-CD16+CD56+) (r=0,58; p=0,0021), так и T-NK клеток (CD3+CD16+CD56+) (r=0,50; p=0,0039), рис. 2, 3; повышение уровня sCD16 – без изменений содержания NK-клеток и T-NK клеток.

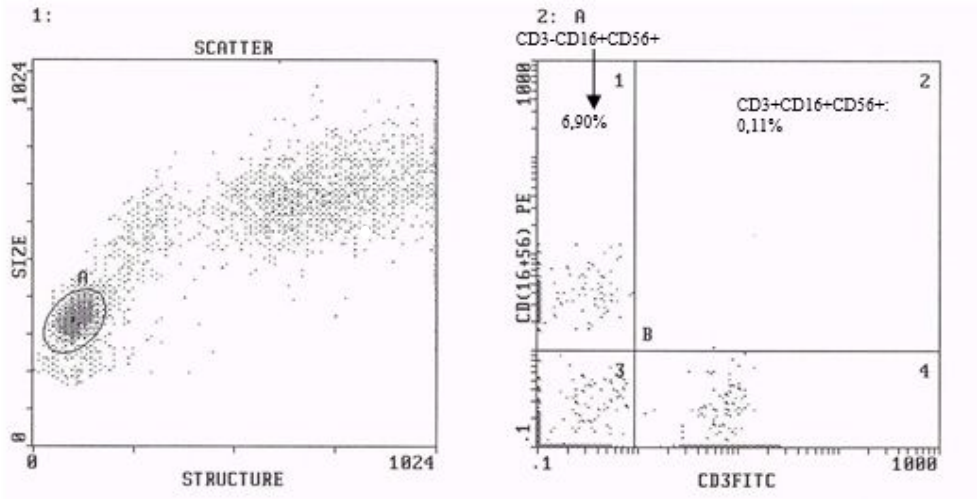


Рисунок 2 – Пример цитофлуорограммы при идентификации субпопуляций CD3+CD16+CD56+ (регион B2) и CD3-CD16+CD56+ (регион B1) при уровне sCD56<16 нг/мл

Так, у жителей, проживающих в Архангельской и Мурманской обл., повышение концентрации sCD16 и sCD56 в физиологических пределах отражает активизацию клеток лейкоцитарного звена системы крови в целом, так и по соответствующему сигнальному пути.

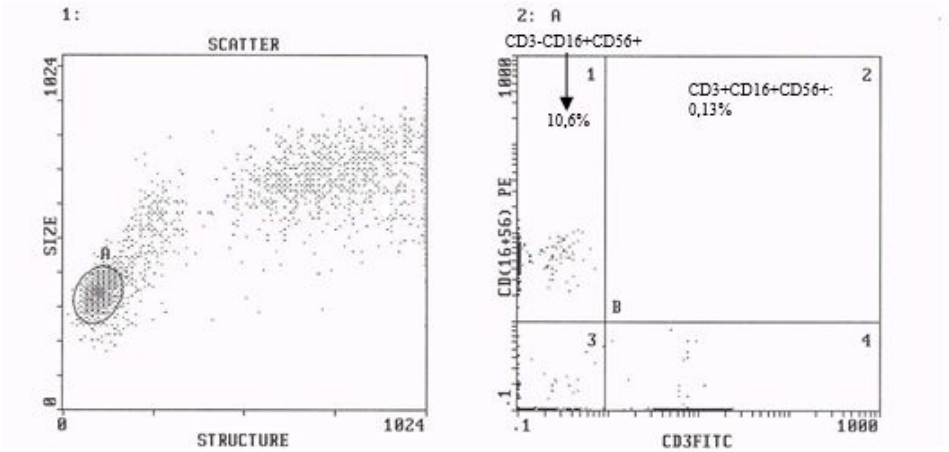


Рисунок 3 – Пример цитофлуорограммы при идентификации субпопуляций CD3+CD16+CD56+ (регион B2) и CD3-CD16+CD56+ (регион B1) при уровне sCD56>25 нг/мл

Обратная закономерность установлена у жителей арх. Шпицберген. Так, увеличение концентрации sCD16 и sCD56 в физиологических пределах взаимосвязано со снижением содержания соответствующих мембранных их форм CD16 и CD56 и уменьшением содержания зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, В-клеток, готовых к пролиферации, молекул межклеточной адгезии, Т-лимфоцитов с рецептором к трансферрину, Fc-рецептора к IgE и клеток к программируемой клеточной гибели, что свидетельствует о подавлении активности Т- и В-лимфоцитов и клеток с соответствующими мембранными рецепторами (mCD16 и mCD56). Методом двухфакторного дисперсионного анализа установлено значимое влияние содержания всех изучаемых в работе mCD на концентрацию sCD16, sCD56 ($p < 0,05$-$0,001$). Умеренная доля факторного влияния мембранных структур на результирующий показатель sCD16 составила R^2=42% ($p < 0,05$)-62 % ($p < 0,001$), sCD56 – 40 % ($p < 0,05$)-65 % ($p < 0,001$).

В таблицах 31 и 32 представлены данные, полученные методом кластерного анализа. Доказано увеличение содержания клеток с рецепторами CD16+ и CD56+ и изучаемых в работе фенотипов лимфоцитов при повышении концентраций sCD16 и sCD56 соответственно в физиологических пределах у жителей Архангельской и Мурманской обл., и снижение содержания фенотипов лимфоцитов у жителей арх. Шпицберген.

Таблица 31 – Значения определяемых показателей в выделенных кластерным анализом группах у жителей Архангельской, Мурманской обл. и арх. Шпицберген, M (SD)

Показатель, ед. изм.	Архангельская область (n = 613)		Мурманская область (n = 389)		Арх. Шпицберген (n = 105)	
	Кластер 1 n = 408	Кластер 2 n = 205	Кластер 1 n = 157	Кластер 2 n = 142	Кластер 1 n = 52	Кластер 2 n = 47
sCD16, нг/мл	0,95 (0,322)	2,23 (0,738)***	0,49 (0,245)	8,24 (0,685)***	4,09 (2,719)	10,76 (1,852)**
CD16, 10^9 кл/л	0,33 (0,127)	0,83 (0,363)***	0,32 (0,153)	0,71 (0,277)***	0,56 (0,08)	0,45 (0,115)**
CD3, 10^9 кл/л	0,59 (0,307)	0,85 (0,321)**	0,52 (0,314)	0,68 (0,427)**	0,74 (0,379)	0,51 (0,149)***
CD4, 10^9 кл/л	0,42 (0,171)	0,70 (0,318)**	0,47 (0,317)	0,62 (0,415)**	0,59 (0,305)	0,38 (0,146)**
CD8, 10^9 кл/л	0,39 (0,180)	0,69 (0,375)**	0,44 (0,281)	0,62 (0,425)*	0,46 (0,210)	0,31 (0,11)**
CD10, 10^9 кл/л	0,36 (0,170)	0,55 (0,223)**	0,43 (0,234)	0,55 (0,286)*	0,49 (0,236)	0,37 (0,144)**
CD23, 10^9 кл/л	0,32 (0,129)	0,48 (0,159)*	0,40 (0,274)	0,55 (0,442)**	0,45 (0,235)	0,32 (0,175)**
CD56, 10^9 кл/л	0,35 (0,165)	0,45 (0,183)*	0,36 (0,190)	0,49 (0,178)**	0,44 (0,157)	0,32 (0,109)**
CD62L, 10^9 кл/л	0,40 (0,138)	0,60 (0,289)**	0,35 (0,248)	0,52 (0,150)**	0,55 (0,156)	0,30 (0,110)***
CD54, 10^9 кл/л	0,42 (0,138)	0,75 (0,245)**	0,40 (0,134)	0,54 (0,238)**	0,42 (0,117)	0,29 (0,09)**
CD71, 10^9 кл/л	0,38 (0,125)	0,49 (0,169)*	0,42 (0,194)	0,57 (0,266)**	0,41 (0,292)	0,24 (0,111)**
CD95, 10^9 кл/л	0,32 (0,126)	0,43 (0,142)*	0,45 (0,276)	0,59 (0,401)**	0,38 (0,189)	0,29 (0,156)*

Примечание – уровень статистической значимости: ***p<0,001, **p<0,01, *p<0,05 - значимость различий при сравнении кластеров одной территории.

В таблице 33 представлены коэффициенты прироста (убыли) концентрации sCD16 в зависимости от содержания фенотипов лимфоцитов у жителей Архангельской, Мурманской обл. и арх. Шпицберген. Установлено, что самые высокие коэффициенты прироста (>100 %) получены для мембранного рецептора CD16 у жителей Архангельской и Мурманской обл.

Таблица 32 – Значения определяемых показателей в выделенных кластерным анализом группах у жителей Архангельской, Мурманской обл. и арх. Шпицберген, M (SD)

Показатель, ед. изм.	Архангельская область (n = 648)		Мурманская область (n = 371)		Арх. Шпицберген (n = 97)	
	Кластер 1 n = 408	Кластер 2 n = 205	Кластер 1 n = 224	Кластер 2 n = 143	Кластер 1 n = 47	Кластер 2 n = 50
sCD56, нг/мл	18,96 (2,484)	23,39 (1,408)**	14,91 (1,601)	26,14 (1,799)***	16,49 (3,795)	35,91 (5,051)***
CD56, 10^9 кл/л	0,21 (0,07)	0,51 (0,255)***	0,33 (0,159)	0,57 (0,124)***	0,49 (0,179)	0,35 (0,123)**
CD3, 10^9 кл/л	0,40 (0,199)	0,71 (0,321)**	0,52 (0,309)	0,69 (0,446)**	0,73 (0,248)	0,60 (0,347)**
CD4, 10^9 кл/л	0,33 (0,144)	0,49 (0,187)**	0,46 (0,305)	0,63 (0,451)**	0,60 (0,208)	0,46 (0,297)**
CD8, 10^9 кл/л	0,31 (0,148)	0,45 (0,232)**	0,42 (0,272)	0,64 (0,464)**	0,45 (0,161)	0,31 (0,209)**
CD10, 10^9 кл/л	0,28 (0,145)	0,41 (0,172)**	0,43 (0,228)	0,57 (0,280)**	0,55 (0,216)	0,43 (0,224)**
CD23, 10^9 кл/л	0,28 (0,117)	0,42 (0,119)*	0,30 (0,176)	0,42 (0,277)**	0,49 (0,259)	0,37 (0,154)**
CD16, 10^9 кл/л	0,23 (0,09)	0,39 (0,07)***	0,34 (0,166)	0,73 (0,322)***	0,59 (0,120)	0,48 (0,118)**
CD62L, 10^9 кл/л	0,49 (0,194)	0,70 (0,312)***	0,38 (0,187)	0,55 (0,255)**	0,47 (0,167)	0,30 (0,102)**
CD54, 10^9 кл/л	0,28 (0,122)	0,42 (0,136)**	0,44 (0,129)	0,58 (0,273)**	0,50 (0,197)	0,28 (0,09)***
CD71, 10^9 кл/л	0,32 (0,135)	0,43 (0,172)*	0,47 (0,187)	0,59 (0,288)**	0,39 (0,183)	0,29 (0,110)*
CD95, 10^9 кл/л	0,25 (0,109)	0,37 (0,08)**	0,45 (0,265)	0,56 (0,306)*	0,43 (0,232)	0,32 (0,189)*

Примечание – уровень статистической значимости: ***p<0,001, **p<0,01, *p<0,05 - значимость различий при сравнении кластеров одной территории.

Полученные данные свидетельствуют о параллельном и однонаправленном формировании мембранного и сывороточного рецепторов CD16 у жителей северных и арктических территорий. У жителей Архангельской и Мурманской обл. положительные коэффициенты прироста свидетельствуют об активизации Т- и В-лимфоцитов при увеличении концентрации sCD16 в физиологических пределах. Напротив, у жителей арх. Шпицбергена коэффициенты прироста отражают

обратную зависимость влияния концентрации sCD16 на содержание лимфоцитов с рецептором CD16+ и изучаемых фенотипов лимфоцитов.

Таблица 33 – Коэффициенты прироста (убыли) концентрации sCD16 в зависимости от содержания фенотипов лимфоцитов у жителей Архангельской, Мурманской обл. и арх. Шпицберген, %

Территория	CD3+	CD4+	CD8+	CD10+	CD16+	CD56+	CD62L+	CD54+	CD23+	CD71+	CD95+
Архангельская область	113,88	93,75	103,44	85,71	226,31	59,26	72,22	126,47	205,00	82,14	138,09
Мурманская область	90,90	81,25	62,86	133,33	195,83	61,29	35,13	116,00	120,00	161,54	126,92
Архипелаг Шпицберген	-45,55	-42,42	-46,15	-40,63	-38,46	-27,27	-49,12	-31,82	-44,44	-55,10	-40,42

Подобная закономерность получена относительно сывороточного рецептора sCD56. В таблице 34 представлены коэффициенты прироста концентрации sCD56 в зависимости от содержания фенотипов лимфоцитов у жителей Архангельской, Мурманской обл. и арх. Шпицберген. Установлено, что самые высокие коэффициенты прироста (>100 %) получены для мембранного рецептора CD56 у жителей Архангельской и Мурманской обл. Полученные данные свидетельствуют о параллельном и однонаправленном формировании мембранного и сывороточного рецептора CD56 у жителей северной и арктической территории. У жителей Архангельской и Мурманской обл. положительные коэффициенты прироста свидетельствуют об активизации Т- и В-лимфоцитов при увеличении концентрации sCD56 в физиологических пределах.

Таблица 34 – Коэффициенты прироста (убыли) концентрации sCD56 в зависимости от содержания фенотипов лимфоцитов у жителей Архангельской, Мурманской обл. и арх. Шпицберген, %

Территория	CD3+	CD4+	CD8+	CD10+	CD16+	CD56+	CD62L+	CD54+	CD23+	CD71+	CD95+
Архангельская область	91,11	52,50	42,86	103,73	57,14	261,11	58,70	87,5	130,43	93,54	90,91
Мурманская область	62,5	53,85	48,65	61,76	56,41	123,07	84,38	42,85	40,63	70,59	57,89
Архипелаг Шпицберген	-32,53	-42,18	-36,73	-41,93	-46,15	-43,39	-34,69	-53,70	-42,30	-44,19	-37,78

Напротив, у жителей арх. Шпицбергена коэффициенты прироста (убыли) отражают обратную зависимость влияния концентрации sCD56 на содержание лимфоцитов с рецептором CD56+ и изучаемых фенотипов лимфоцитов.

Обобщение. Проведенный анализ показал, что у жителей Архангельской и Мурманской обл. увеличение концентрации сывороточных рецепторов sCD16, sCD56 в физиологических пределах отражает активизацию Т-, В-лимфоцитов и клеток по соответствующему сигнальному пути. У жителей арх. Шпицберген повышение концентрации sCD16 и sCD56 ассоциировано с подавлением активизации клеток лейкоцитарного звена системы крови и одноимённых клеток с мембранными рецепторами CD16+ и CD56+ соответственно. Т.е. функциональная роль сывороточных рецепторов sCD16 и sCD56 у жителей Архангельской и Мурманской обл. заключается в поддержании состава и активизации иммунокомпетентных клеток, а у жителей арх. Шпицберген – в подавлении процессов клеточной активизации, пролиферации, дифференцировки, межклеточного взаимодействия и апоптоза лимфоцитов.

Кластер дифференциации CD56 обнаружен на клетках нейрогенного происхождения, мышечных клетках, натуральных киллерах, в том числе тимического происхождения, а также на различных популяциях Т-лимфоцитов, нейтрофилах, моноцитах, эпителиальных и дендритных клетках (Kussick S.J., Wood B.L., 2003; Gong P. et al., 2013). Появление CD56 на поверхности клетки является одним из признаков её зрелости (Euchner J. et al., 2021). CD56 опосредует проведение сигналов, направленных на усиление продукции и секреции хемокинов, интегринов, ферментов, цитокинов и других биологически активных веществ, характерных для данного типа клеток (Crinier A. et al., 2020). В крови циркулируют мононуклеары CD56dim и CD56bright с преобладанием секреции литических гранул перфоринов, гранзимов и цитокинов (Li T. et al., 2020; Watanabe A. et al., 2021). По сведениям, представленным в публикациях 2014-2016 гг., эти две популяции различаются не только фенотипически и функционально, но также по-разному представлены в системном кровообращении и в тканях.

CD56dim-популяция составляет подавляющее большинство (80–95 %) NK-клеток периферической крови и характеризуется высокой экспрессией маркеров зрелого фенотипа (в том числе, CD16/FcγRIIIa, необходимого для активации антител-зависимой цитотоксичности). В отличие от CD56dim, CD56bright NK-клетки представляют минорную популяцию в периферической крови, но численно они преобладают в организме, поскольку составляют основную долю NK-клеток вторичных лимфоидных органов и других тканей. Кроме того, они характеризуются отсутствием или низкой экспрессией CD16 (CD16dim/neg) и низкой цитотоксической активностью. Вместе с тем, для CD56bright NK-клеток описана высокая способность к продукции цитокинов и хемокинов (IFNγ, TNFά, GM-CSF, IL-10, IL-13, CCL3, CCL4), поэтому их ключевой функцией принято считать модулирование активности других клеток врожденного и адаптивного иммунитета (Burke S.D. et al., 2015; Michel T., 2016). После 2016 года стало понятно, что между CD56bright и CD56dim не существует такого четкого функционального разделения на иммунорегуляторные и цитотоксические, и CD56bright клетки способны приобретать цитотоксичность при стимуляции определенными сочетаниями цитокинов. Их концентрация может повышаться в периферической крови (Melsen J.E. et al., 2020; Saito, L.M. et al., 2024).

CD16-третий рецептор к Fc иммуноглобулинам (FcγRIII) выявлен на мембране гранулоцитов, тучных клеток, моноцитов, макрофагов, натуральных киллеров и лимфоцитах (Balkwill F. et al., 2005; Meza Guzman L.G. et al., 2020). Fc-фрагмент антител обеспечивает цитофильность иммуноглобулинов, чаще может связывать IgM, IgA и IgE. Способность мембранных сигнальных и рецепторных белков передвигаться по мембране и группироваться не специфична; в клетках многих типов различные интегральные белки наружного слоя мембраны, а не только Ig, способны образовывать агрегаты, обнаруживая сходность распознающей способности с таковой у антител (Lu J. et al., 2012). Образование комплекса различных структур с FcR инициирует контактное взаимодействие клеток, в том числе адгезию, розеткообразование, агрегацию, а также комплементзависимый

лизис (Stockmeyer B. et al., 2003). Рецептор взаимодействует и с агрегатом Fc-Fc (Aguilar O.A. et al., 2023), со структурами, подобными антителам и Т-клеточному рецептору (Gardiner C.M., 2008; Kuwahara A. et al., 2020), а также фрагментами их деградации (Gardiner C.M., 2008). Взаимодействие с пептидом, связанным с молекулой главного комплекса гистосовместимости (Mareeva T. et al., 2008) оказывает ингибирующее действие на клетки путем ограничения эффекта проведения сигналов через Toll-подобные рецепторы (Glaser K. et al., 2023).

Известно, что популяция CD56+NK клеток проявляет более высокую цитотоксическую активность, чем популяция естественных киллерных клеток, отличающихся низкой экспрессией CD16 (Carville A. et al., 2013).

3.7 Особенности взаимосвязи концентрации сывороточных рецепторов к апоптозу sApo-1/Fas и sFasL с содержанием клеток лейкоцитарного звена системы крови у жителей Архангельской, Мурманской областей и арх. Шпицберген

В таблицах 35 и 36 представлены средние значения содержания субпопуляций лейкоцитов у практически здоровых людей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, в зависимости от низкого, среднего и высокого уровней физиологической концентрации сывороточных рецепторов sApo-1/Fas и sFasL. Проведённый анализ показал, что у жителей Архангельской обл. увеличение концентрации в физиологических пределах от низкого к высоким уровням свободного белка апоптоза sApo-1/Fas ассоциировано с повышением содержания лейкоцитов, преимущественно за счёт лимфоцитов и нейтрофильных гранулоцитов, а повышение концентрации его лиганда sFasL взаимосвязано с увеличением содержания лимфоцитов, сегментоядерных форм нейтрофильных гранулоцитов и базофилов. Напротив, у жителей Мурманской обл. и арх. Шпицберген повышение концентрации в физиологических пределах sApo-1/Fas ассоциировано со снижением содержания лейкоцитов, преимущественно за счёт лимфоцитов и нейтрофильных гранулоцитов.

Повышение концентрации свободного лиганда sFasL у жителей Мурманской обл. взаимосвязано со снижением содержания всех клеток лейкоцитарного ряда, у лиц, проживающих на арх. Шпицберген – со снижением содержания лимфоцитов, нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов.

В таблицах 37 и 38 представлено среднее содержание фенотипов лимфоцитов при низком, среднем, высоком физиологическом уровне свободных молекул апоптоза sApo-1/Fas и sFasL у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген.

На основании проведенного анализа данных было установлено, что у жителей Архангельской обл. увеличение концентрации свободных рецепторов к апоптозу sApo-1/Fas и sFasL в физиологических пределах ассоциировано с повышением содержания соответствующего мембранного рецептора к программируемой клеточной гибели CD95, а также с увеличением содержания зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, В-клеток, способных к пролиферации, молекул межклеточной адгезии, Т-лимфоцитов с рецептором к трансферрину, Fc-рецептора к IgE. Т.е., у жителей Архангельской обл. повышение концентрации sApo-1/Fas и sFasL в физиологических пределах отражает активизацию иммунокомпетентных клеток в целом, так и по соответствующему сигнальному пути.

Обратная закономерность выявлена у жителей Мурманской обл. и арх. Шпицберген. Так, увеличение концентрации свободного белка к апоптозу sApo-1/Fas и его лиганда sFasL в физиологических пределах взаимосвязано со снижением содержания мембранного рецептора mCD95 и уменьшением содержания зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, В-клеток, готовых к пролиферации, молекул межклеточной адгезии, Т-лимфоцитов с рецептором к трансферрину, Fc-рецептора к IgE, что свидетельствует о подавлении активности Т- и В-лимфоцитов и клеток с соответствующим мембранным рецептором mCD95.

Таблица 35 – Среднее содержание субпопуляций лейкоцитов при низком, среднем, высоком физиологическом уровне sApo-1/Fas у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, M ± m

Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n = 672)			Мурманская область (n = 423)			Арх. Шпицберген (n = 116)		
	Уровни физиологической концентрации sApo-1/Fas								
	Низкий n = 218	Средний n = 220	Высокий n = 234	Низкий n = 130	Средний n = 145	Высокий n = 148	Низкий n = 35	Средний n = 37	Высокий n = 44
sApo-1/Fas, нг/мл	0,031±0,001	0,043 ±0,001***	0,072 ±0,002$^{###, +++}$	0,046±0,001	`0,061±0,001***	0,067±0,001 $^{###, +++}$	0,017±0,002	0,047±0,001**	0,083 ±0,003$^{###, +++}$
Лейкоциты, 10^9 кл/л	4,76±0,17	6,22±0,18**	6,96±0,23$^{###, ++}$	7,16±0,27	6,19±0,23*	5,34±0,26$^{###,++}$	6,29±0,25	5,27±0,20**	4,09±0,20$^{###, ++}$
Нейтрофильные гранулоциты, 10^9 кл/л	2,78±0,16	3,44±0,20*	3,66±0,18$^{###}$	3,50±0,22	3,04±0,20*	2,69±0,18$^{##,+}$	2,78±0,25	2,59±0,15	2,18±0,14$^{###,++}$
Палочкоядерные нейтрофилы, 10^9 кл/л	0,18±0,02	0,17±0,02	0,30±0,03$^{#,+}$	0,44±0,07	0,32±0,08*	0,25±0,03$^{##}$	0,22±0,03	0,18±0,02	0,20±0,02
Сегментоядерные нейтрофилы, 10^9 кл/л	2,60±0,15	3,27±0,20*	3,36±0,18$^{###}$	3,06±0,22	2,72±0,20*	2,44±0,18$^{##,+}$	2,56±0,25	2,41±0,15	1,98±0,15$^{##}$
Моноциты, 10^9 кл/л	0,28±0,02	0,32±0,02	0,34±0,03	0,59±0,06	0,50±0,04	0,42±0,04$^{##}$	0,23±0,05	0,18±0,03	0,16±0,03$^{#}$
Эозинофилы, 10^9 кл/л	0,12±0,01	0,12±0,02	0,17±0,02	0,21±0,03	0,21±0,02	0,13±0,03$^{##,++}$	0,17±0,05	0,16±0,02	0,14±0,01
Базофилы,10^9 кл/л	0,11±0,07	0,05±0,01	0,08±0,02	0,07±0,02	0,04±0,01*	0,02±0,01$^{###,+++}$	0,05±0,01	0,04±0,01	0,05±0,01
Лимфоциты,10^9 кл/л	1,47±0,06	2,29±0,04**	2,71±0,09$^{###,++}$	2,79±0,17	2,40±0,12*	2,08±0,09$^{##,+}$	3,06±0,26	2,30±0,08**	1,56±0,08$^{##, ++}$

Примечание – уровень статистической значимости: $^{***}p < 0,001$, $^{**}p < 0,01$, $^{*}p < 0,05$ – при сравнении низкого и среднего уровней физиологической концентрации sApo-1/Fas; $^{###}p < 0,001$, $^{##}p < 0,01$, $^{#}p < 0,05$ – низкого и высокого уровней физиологической концентрации sApo-1/Fas, $^{+++}p < 0,001$, $^{++}p < 0,01$, $^{+}p < 0,05$ – среднего и высокого уровней физиологической концентрации sApo-1/Fas.

Таблица 36 – Среднее содержание субпопуляций лейкоцитов при низком, среднем, высоком физиологическом уровне sFasL у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, M ± m

Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n = 662)			Мурманская область (n = 409)			Арх. Шпицберген (n = 107)		
	Уровни физиологической концентрации sFasL								
	Низкий n = 210	Средний n = 227	Высокий n = 225	Низкий n = 130	Средний n = 144	Высокий n = 135	Низкий n = 35	Средний n = 37	Высокий n = 35
sFasL, нг/мл	0,038±0,002	0,081±0,001***	0,132±0,004 $^{\#\#\#, +++}$	0,081±0,006	`0,163±0,003***	0,243±0,003 $^{\#\#\#, +++}$	0,175±0,017	0,269±0,004***	0,338±0,003$^{\#\#\#, +++}$
Лейкоциты, 10^9 кл/л	4,88±0,23	5,82±0,20**	6,79±0,23$^{\#\#\#, ++}$	8,05±0,27	6,29±0,25***	5,25±0,26$^{\#\#\#,++}$	6,37±0,25	5,59±0,23**	4,09±0,20$^{\#\#\#, ++}$
Нейтрофильные гранулоциты, 10^9 кл/л	2,96±0,19	3,27±0,21*	3,74±0,21$^{\#\#\#,++}$	4,19±0,25	3,08±0,20***	2,50±0,18$^{\#\#,+++}$	2,81±0,25	2,91±0,20	2,17±0,13$^{\#\#\#,+++}$
Палочкоядерные нейтрофилы, 10^9 кл/л	0,17±0,02	0,20±0,02	0,27±0,03$^{\#}$	0,46±0,08	0,36±0,09*	0,31±0,09$^{\#\#}$	0,25±0,04	0,31±0,03	0,20±0,02^{+}
Сегментоядерные нейтрофилы, 10^9 кл/л	2,79±0,18	3,07±0,21*	3,47±0,21$^{\#\#\#,+}$	3,73±0,25	2,72±0,20*	2,19±0,19$^{\#\#,+}$	2,56±0,24	2,60±0,17	1,97±0,13$^{\#\#,++}$
Моноциты, 10^9 кл/л	0,28±0,02	0,29±0,03	0,33±0,02	0,66±0,08	0,49±0,05**	0,44±0,06$^{\#\#\#}$	0,29±0,05	0,23±0,03	0,17±0,03$^{\#\#}$
Эозинофилы, 10^9 кл/л	0,13±0,02	0,14±0,02	0,16±0,02	0,19±0,03	0,13±0,03	0,10±0,03$^{\#\#}$	0,19±0,05	0,13±0,03	0,16±0,02
Базофилы,10^9 кл/л	0,05±0,01	0,12±0,04***	0,12±0,02$^{\#\#\#}$	0,13±0,01	0,05±0,01**	0,05±0,01$^{\#\#\#}$	0,05±0,01	0,04±0,01	0,06±0,02
Лимфоциты,10^9 кл/л	1,46±0,09	2,00±0,00**	2,44±0,09$^{\#\#\#,++}$	2,88±0,26	2,54±0,11*	2,16±0,12$^{\#\#\#,++}$	3,03±0,24	2,28±0,11**	1,84±0,09$^{\#\#\#, ++}$

Примечание – уровень статистической значимости: $^{***}p < 0,001$, $^{**}p < 0,01$, $^{*}p < 0,05$ – при сравнении низкого и среднего уровней физиологической концентрации sFasL; $^{\#\#\#}p < 0,001$, $^{\#\#}p < 0,01$, $^{\#}p < 0,05$ – низкого и высокого уровней физиологической концентрации sFasL; $^{+++}p < 0,001$, $^{++}p < 0,01$, $^{+}p < 0,05$ – среднего и высокого уровней физиологической концентрации sFasL.

Таблица 37 – Среднее содержание фенотипов лимфоцитов при низком, среднем, высоком физиологическом уровне свободной молекулы sApo-1/Fas у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, M ± m

Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n = 672)			Мурманская область (n = 423)			Арх. Шпицберген (n = 116)		
	Уровни физиологической концентрации sApo-1/Fas								
	Низкий n = 218	Средний n = 220	Высокий n = 234	Низкий n = 130	Средний n = 145	Высокий n = 148	Низкий n = 35	Средний n = 37	Высокий n = 44
sApo-1/Fas, нг/мл	0,031±0,001	0,043±0,001***	0,072 ±0,002$^{###, +++}$	0,046±0,001	`0,061±0,001***	0,067 ±0,001$^{###, +++}$	0,017±0,002	0,047±0,001***	0,083 ±0,003$^{###, +++}$
Клетки с рецептором к апоптозу CD95+, 10^9кл/л	0,22±0,02	0,32±0,01*	0,45±0,02$^{###,+}$	0,89±0,09	0,36±0,02***	0,32±0,02$^{###}$	0,58±0,05	0,33±0,01**	0,20±0,01$^{###,+}$
Т-лимфоциты CD3+, 10^9 кл/л	0,35±0,02	0,52±0,03**	0,65±0,04$^{###,+}$	0,72±0,07	0,63±0,04	0,53±0,05$^{##,+}$	0,93±0,09	0,61±0,03**	0,42±0,02$^{###,+}$
Т-хелперы CD4+,10^9 кл/л	0,31±0,02	0,45±0,02**	0,57±0,03$^{###,+}$	0,66±0,06	0,47±0,05**	0,36±0,04$^{###,+}$	0,72±0,08	0,49±0,03**	0,32±0,02$^{###,+}$
Цитотоксические Т-лимфоциты CD8+,10^9 кл/л	0,32±0,02	0,41±0,02*	0,50±0,03$^{###,+}$	0,64±0,07	0,45±0,05**	0,34±0,02$^{###,+}$	0,56±0,05	0,38±0,02**	0,26±0,02$^{###,+}$
В-клетки, готовые к пролиферации CD10+, 10^9 кл/л	0,27±0,02	0,38±0,02*	0,46±0,02$^{##}$	0,70±0,08	0,43±0,03***	0,37±0,03$^{###}$	0,74±0,07	0,43±0,02**	0,27±0,01$^{###,++}$
Натуральные киллеры CD16+, 10^9 кл/л	0,28±0,02	0,34±0,02	0,43±0,02$^{##,+}$	0,72±0,07	0,55±0,06**	0,46±0,06$^{###,+}$	0,67±0,06	0,49±0,04**	0,36±0,04$^{###, +}$
Натуральные киллеры CD56+, 10^9 кл/л	0,32±0,04	0,40±0,05	0,48±0,05$^{##}$	0,63±0,07	0,42±0,03**	0,36±0,06$^{###}$	0,54±0,05	0,39±0,02*	0,26±0,01$^{##,+}$
Молекула межклеточной адгезии CD54+, 10^9 кл/л	0,26±0,04	0,36±0,05*	0,52±0,07$^{###,++}$	0,58±0,07	0,41±0,03**	0,36±0,03$^{##}$	0,66±0,06	0,38±0,05***	0,29±0,02$^{###,+}$
Молекула межклеточной адгезии CD62L+, 10^9 кл/л	0,32±0,03	0,52±0,05**	0,64±0,05$^{###,+}$	0,72±0,09	0,41±0,05**	0,22±0,08$^{###,+++}$	0,40±0,05	0,29±0,05*	0,25±0,05$^{#}$
Т-лимфоциты с рецептором к трансферрину CD71, 10^9 кл/л	0,28±0,02	0,40±0,02*	0,49±0,04$^{###}$	0,77±0,08	0,44±0,04**	0,35±0,07$^{###,++}$	0,50±0,06	0,33±0,03**	0,20±0,01$^{###,+}$
Fc-рецептор к IgE CD23+, 10^9 кл/л	0,27±0,02	0,39±0,03*	0,45±0,03$^{###,++}$	0,71±0,06	0,37±0,03***	0,27±0,03$^{###,+}$	0,64±0,07	0,40±0,04**	0,25±0,02$^{###,+}$

Примечание – уровень статистической значимости: $^{***}p < 0,001$, $^{**}p < 0,01$, $^{*}p < 0,05$ – при сравнении низкого и среднего уровней физиологической концентрации sApo-1/Fas; $^{###}p < 0,001$, $^{##}p < 0,01$, $^{#}p < 0,05$ – низкого и высокого уровней физиологической концентрации sApo-1/Fas, $^{+++}p < 0,001$, $^{++}p < 0,01$, $^{+}p < 0,05$ – среднего и высокого уровней физиологической концентрации sApo-1/Fas.

Таблица 38 – Среднее содержание фенотипов лимфоцитов при низком, среднем, высоком физиологическом уровне свободной молекулы sFasL у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской областях и на арх. Шпицберген, M ± m

Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n = 662)			Мурманская область (n = 409)			Арх. Шпицберген (n = 107)		
	Уровни физиологической концентрации sFasL								
	Низкий n = 210	Средний n = 227	Высокий n = 225	Низкий n = 130	Средний n = 144	Высокий n = 135	Низкий n = 35	Средний n = 37	Высокий n = 35
sFasL, нг/мл	0,038±0,002	0,081±0,001 ***	0,132±0,004 $^{###, +++}$	0,081±0,006	`0,163±0,003 ***	0,243±0,003 $^{###, +++}$	0,175±0,017	0,269±0,004 ***	0,338±0,003 $^{###, +++}$
Клетки с рецептором к апоптозу CD95+, 10^9 кл/л	0,33±0,03	0,45±0,02**	0,63±0,05 $^{###,++}$	0,67±0,09	0,48±0,02 **	0,34±0,01 $^{###,++}$	0,56±0,05	0,36±0,01 **	0,23±0,01 $^{###,++}$
Зрелые Т-лимфоциты CD3+, 10^9 кл/л	0,45±0,04	0,77±0,03***	0,86±0,04 $^{##}$	0,78±0,07	0,66±0,04*	0,60±0,05 $^{##}$	0,93±0,09	0,62±0,04 **	0,47±0,02 $^{###,+}$
Т-хелперы CD4+,10^9 кл/л	0,40±0,03	0,54±0,03**	0,61±0,07 $^{###}$	0,57±0,06	0,43±0,04 **	0,38±0,04 $^{##}$	0,73±0,08	0,40±0,03 **	0,37±0,02 $^{###}$
Цитотоксические Т-лимфоциты CD8+,10^9 кл/л	0,42±0,04	0,47±0,03	0,60±0,05 $^{##,+}$	0,56±0,07	0,39±0,04 **	0,36±0,03 $^{##}$	0,56±0,05	0,38±0,02 **	0,29±0,02 $^{###,+}$
В-клетки, готовые к пролиферации CD10+, 10^9 кл/л	0,27±0,03	0,39±0,01**	0,55±0,03 $^{###,++}$	0,57±0,08	0,47±0,04	0,38±0,03 $^{##,+}$	0,71±0,06	0,45±0,02 **	0,32±0,01 $^{###,+}$
Натуральные киллеры CD16+, 10^9 кл/л	0,28±0,04	0,40±0,02***	0,44±0,02 $^{##}$	0,69±0,07	0,60±0,06	0,46±0,04 $^{##,+}$	0,65±0,06	0,47±0,04 **	0,38±0,04 $^{###, +}$
Натуральные киллеры CD56+, 10^9 кл/л	0,18±0,02	0,31±0,01**	0,65±0,03 $^{###,+++}$	0,56±0,07	0,46±0,03 *	0,34±0,03 $^{##,+}$	0,51±0,05	0,38±0,02 *	0,30±0,01 $^{##}$
Молекула межклеточной адгезии CD54+, 10^9 кл/л	0,24±0,06	0,42±0,05**	0,45±0,04 $^{###}$	0,51±0,05	0,40±0,04 *	0,39±0,05 $^{#}$	0,61±0,06	0,42±0,04 **	0,27±0,02 $^{###,++}$
Молекула межклеточной адгезии CD62L+, 10^9 кл/л	0,46±0,05	0,61±0,05**	0,73±0,06 $^{###,++}$	0,56±0,07	0,46±0,04 *	0,26±0,03 $^{###,+++}$	0,40±0,05	0,29±0,05 *	0,25±0,05 $^{##}$
Т-лимфоциты с рецептором к трансферрину CD71, 10^9 кл/л	0,31±0,03	0,43±0,02**	0,60±0,04 $^{###,++}$	0,72±0,09	0,49±0,03 **	0,39±0,03 $^{###,+}$	0,52±0,06	0,33±0,03 **	0,22±0,01 $^{###,+}$
Fc-рецептор к IgE CD23+, 10^9 кл/л	0,23±0,04	0,34±0,05*	0,53±0,03 $^{###,++}$	0,67±0,09	0,48±0,02 **	0,34±0,01 $^{###,++}$	0,60±0,06	0,43±0,04 **	0,28±0,02 $^{###,++}$

Примечание – уровень статистической значимости: $^{***}p < 0,001$, $^{**}p < 0,01$, $^{*}p < 0,05$ – при сравнении низкого и среднего уровней физиологической концентрации sFasL; $^{###}p < 0,001$, $^{##}p < 0,01$, $^{#}p < 0,05$ – низкого и высокого уровней физиологической концентрации sFasL, $^{+++}p < 0,001$, $^{++}p < 0,01$, $^{+}p < 0,05$ – среднего и высокого уровней физиологической концентрации sFasL.

Методом двухфакторного дисперсионного анализа установлено значимое влияние содержания всех изучаемых в работе mCD на концентрацию sApo-1/Fas и его лиганда sFasL ($p < 0,05$-$0,001$). Умеренная доля факторного влияния мембранных структур на результирующий показатель sApo-1/Fas составила R^2=40 % ($p < 0,05$) – 59 % ($p < 0,001$), sFasL – 43 % ($p < 0,05$)-65 % ($p < 0,001$).

В таблице 39 представлены данные, полученные методом кластерного анализа.

Таблица 39 – Значения определяемых показателей в выделенных кластерным анализом группах у жителей Архангельской области, Мурманской области и арх. Шпицберген, M (SD)

Показатель, ед. изм.	Архангельская область (n = 662)		Мурманская область (n = 409)		Арх. Шпицберген (n = 107)	
	Кластер 1 n = 424	Кластер 2 n = 238	Кластер 1 n = 42	Кластер 2 n = 367	Кластер 1 n = 32	Кластер 2 n = 75
sApo-1/Fas, нг/мл	0,038 (0,0125)	0,074 (0,0747)***	0,050 (0,0137)	0,059 (0,0084)***	0,028 (0,0159)	0,076 (0,0803)***
sFasL, нг/мл	0,075 (0,0385)	0,130 (0,0657)***	0,086 (0,0540)	0,178 (0,0833)***	0,252 (0,0875)	0,298 (0,0803)**
CD95, 10^9 кл/л	0,27 (0,121)	0,50 (0,171)**	1,35 (0,813)	0,41 (0,204)***	0,51 (0,193)	0,26 (0,090)***
CD3, 10^9 кл/л	0,39 (0,145)	0,80 (0,278)***	1,19 (0,693)	0,69 (0,253)**	0,93 (0,354)	0,47 (0,117)***
CD4, 10^9 кл/л	0,35 (0,139)	0,68 (0,225)***	1,11 (0,693)	0,48 (0,185)***	0,74 (0,295)	0,36 (0,118)**
CD8, 10^9 кл/л	0,32 (0,123)	0,62 (0,212)***	1,08 (0,696)	0,44 (0,161)***	0,55 (0,213)	0,29 (0,101)***
CD10, 10^9 кл/л	0,29 (0,105)	0,54 (0,165)**	0,99 (0,697)	0,45 (0,161)***	0,67 (0,253)	0,33 (0,106)***
CD23, 10^9 кл/л	0,28 (0,129)	0,60 (0,193)***	0,91 (0,833)	0,35 (0,210)***	0,56 (0,192)	0,29 (0,139)***
CD16, 10^9 кл/л	0,27 (0,107)	0,53 (0,158)***	1,24 (1,06)	0,57 (0,186)***	0,64 (0,102)	0,44 (0,104)**
CD56, 10^9 кл/л	0,32 (0,135)	0,45 (0,153)*	1,06 (0,702)	0,49 (0,182)***	0,54 (0,192)	0,30 (0,092)**
CD62L, 10^9 кл/л	0,35 (0,140)	0,60 (0,192)***	0,74 (0,265)	0,45 (0,160)**	0,45 (0,110)	0,31 (0,142)***
CD54, 10^9 кл/л	0,30 (0,106)	0,55 (0,170)**	0,65 (0,240)	0,42 (0,208)**	0,68 (0,253)	0,29 (0,09)***
CD71, 10^9 кл/л	0,31 (0,123)	0,59 (0,238)***	1,27 (0,654)	0,47 (0,188)***	0,51 (0,297)	0,24 (0,110)***

Примечание – уровень статистической значимости: ***p<0,001, **p<0,01, *p<0,05 - значимость различий при сравнении кластеров одной территории.

При повышении концентрации sApo-1/Fas и его лиганда sFasL в физиологических пределах доказано увеличение содержания клеток с рецептором CD95+ и изучаемых в работе фенотипов лимфоцитов у жителей Архангельской обл. и снижение содержания фенотипов лимфоцитов у жителей Мурманской обл. и арх. Шпицберген. Установлена прямая коррелятивная связь между sApo-1/Fas и его лигандом sFasL ($r = 0,45\text{-}0,55$; $p < 0,05\text{-}0,01$) у жителей, проживающих на изучаемых территориях.

В таблице 40 представлены коэффициенты прироста (убыли) концентрации sApo-1/Fas в зависимости от содержания фенотипов лимфоцитов у жителей Архангельской, Мурманской обл. и арх. Шпицберген. Установлено, что самый высокий коэффициент прироста (>100 %) получен для мембранного рецептора CD95 у жителей Архангельской обл. Полученные данные свидетельствуют о параллельном и однонаправленном формировании мембранного рецептора к программируемой клеточной гибели mCD95 и свободного белка к апоптозу sApo-1/Fas у жителей северной территории. У жителей Архангельской обл. положительные коэффициенты прироста свидетельствуют об активизации Т- и В-лимфоцитов при увеличении концентрации sApo-1/Fas в физиологических пределах. Напротив, у жителей Мурманской обл. и арх. Шпицбергена коэффициенты прироста (убыли) отражают обратную зависимость влияния концентрации sApo-1/Fas на содержание лимфоцитов с рецептором CD95+ и изучаемых фенотипов лимфоцитов.

Таблица 40 – Коэффициенты прироста (убыли) концентрации sApo-1/Fas в зависимости от содержания фенотипов лимфоцитов у жителей Архангельской, Мурманской обл. и арх. Шпицберген, %

Территория	CD3+	CD4+	CD8+	CD10+	CD16+	CD56+	CD62L+	CD54+	CD23+	CD71+	CD95+
Архангельская область	85,71	78,13	56,25	70,37	53,57	50,00	100,00	100,00	66,67	75,00	104,55
Мурманская область	-61,84	-45,45	-46,88	-47,15	-36,11	-42,86	-69,44	-37,93	-61,97	-54,55	-64,04
Архипелаг Шпицберген	-54,84	-55,44	-53,57	-63,51	-46,27	-51,85	-37,5	-56,06	-60,94	-60,00	-65,51

Подобная закономерность получена относительно свободного лиганда апоптоза sFasL. В таблице 41 представлены коэффициенты прироста (убыли) концентрации sFasL в зависимости от содержания фенотипов лимфоцитов у жителей Архангельской, Мурманской обл. и арх. Шпицберген. Установлено, что положительные высокие коэффициенты прироста получены для мембранного рецептора CD95, зрелых Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, Fc-рецептора IgE, Т-лимфоцитов с рецептором к трансферрину, натуральных киллеров у жителей Архангельской обл. Полученные данные свидетельствуют о параллельном и однонаправленном формировании мембранного рецептора CD95+ и свободного лиганда апоптоза у жителей северной территории, а также об активизации Т- и В-лимфоцитов при увеличении концентрации sFasL в физиологических пределах. Напротив, у жителей Мурманской обл. и арх. Шпицбергена коэффициенты прироста (убыли) отражают обратную зависимость влияния концентрации sFasL на содержание лимфоцитов с рецептором CD95+ и изучаемых фенотипов лимфоцитов.

Таблица 41 – Коэффициенты прироста (убыли) концентрации sFasL в зависимости от содержания фенотипов лимфоцитов у жителей Архангельской, Мурманской областей и арх. Шпицберген, %

Территория	CD3+	CD4+	CD8+	CD10+	CD16+	CD56+	CD62L+	CD54+	CD23+	CD71+	CD95+
Архангельская область	91,11	52,50	42,86	103,70	57,14	261,11	58,69	87,50	130,43	93,54	90,90
Мурманская область	-23,07	-33,33	-35,71	-33,33	-33,33	-39,29	-53,57	-23,53	-49,25	-45,83	-49,25
Архипелаг Шпицберген	-49,64	-49,31	-48,21	-54,93	-41,53	-41,18	-37,50	-56,06	-53,33	-57,69	-58,92

Экспериментально установлено, что sFasL выполняет функцию аутокринного фактора и способен связываться с мембранным рецептором – CD95, что в дальнейшем приводит к индукции апоптоза цитотоксических Т-лимфоцитов (Puppo F. et al., 2002). Известны молекулярные механизмы, участвующие в продукции Т-клетками Fas-лиганда после взаимодействия свободных молекул HLA I класса с CD8-антигенами на поверхности клетки. К ним относятся

активация протеинкиназ p56lck и Zap-70, кальмодулина и образование транскрипционных факторов NF-AT и NF-kB (Contini P. et al., 2005). Показано, что распознавание клеток с рецептором CD8+ натуральными киллерами подавляется свободными молекулами HLA I класса (Spaggiari, G.M. et al., 2002).

Обобщение. Проведенный анализ показал, что у жителей Архангельской обл. увеличение концентрации свободного белка апоптоза sApo-1/Fas и его лиганда sFasL в физиологических пределах отражает активизацию Т-, В-лимфоцитов и клеток по соответствующему сигнальному пути. У жителей Мурманской обл. и арх. Шпицберген повышение концентрации sApo-1/Fas и его лиганда sFasL ассоциировано с подавлением активизации клеток лейкоцитарного звена системы крови и одноимённых клеток с мембранным рецептором CD95+. Таким образом функциональная роль свободного белка апоптоза и его лиганда sFasL у жителей Архангельской обл. заключается в поддержании состава и активизации иммунокомпетентных клеток, а у жителей Мурманской обл. и арх. Шпицберген – в подавлении процессов клеточной активизации, пролиферации, дифференцировки, межклеточного взаимодействия и апоптоза лимфоцитов.

Свободный лиганд апоптоза FasL представляет собой интегральный мембранный белок, способный высвобождаться во внеклеточную среду и функционировать как растворимый цитокин (фактор роста) (Devel L. et al., 2022). К цитокинам, сходным с CD95-L и индуцирующим апоптоз, относятся фактор некроза опухолей (TNF-альфа), TRAIL и другие. Связываясь со своим рецептором, CD95-L запускает каскад передачи сигнала, ведущий к апоптозу. FasL относится к цитокинам семейства TNF (Gregory-Ksander M., Marshak-Rothstein A., 2021), в которое входят сам TNF, лимфотоксин, лиганд CD30, лиганд 4 IBB, лиганд CD40, лиганд CD27 и TRAIL. FasL преимущественно экспрессируется на активированных лимфоцитах и натуральных киллерах. Он представлен в двух формах: нерастворимой, или мембраносвязанной FasL (mFasL), и растворимой FasL (sFasL), которая образуется при отщеплении от mFasL под действием металлопротеиназы (Devel L. et al., 2022).

Растворимая форма Fas-антигена не содержит внутриклеточного домена и трансмембранного участка. Предполагается, что она подавляет Fas-зависимый апоптоз, конкурируя с мембранным рецептором CD95 за связывание лиганда FasL, и способна ингибировать Fas-опосредованный апоптоз in vitro (Cheng J. et al., 1994).

Fas-лиганд также способен отделяться от клеточной поверхности и сохранять физиологическую активность в свободной форме. Свободный Fas-лиганд может образовываться либо в результате секреции, как α-лимфотоксин, либо вследствие протеолиза, подобно TNF-α, и действовать аутокринным или паракринным путём. Имеются убедительные данные (Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В., 2002), согласно которым sFasL является продуктом протеолитического расщепления FasL металлопротеиназами и рассматривается как индуктор апоптоза.

sFasL представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 26–35 кДа и включает специфический внеклеточный домен FasL, который связываясь с Fas, запускает апоптоз. Активная форма sFasL была обнаружена в супернатантах активированных человеческих периферических Т-лимфоцитов (Tanaka M. et al., 1995). Ингибирование расщепления FasL матрилизином, металлопротеиназой, превращающей FasL в sFasL, существенно усиливает FasL-индуцированный апоптоз, что указывает на возможное противодействие sFasL эффектам FasL. Следовательно, соотношение двух форм Fas-лиганда – FasL и sFasL – может иметь ключевое значение в регуляции Fas-опосредованного апоптоза, а активность матрилизина играет важную роль в данной системе контроля (Knox P.G. et al., 2003).

Известна тенденция к снижению концентрации sFasL с возрастом. По литературным данным средняя концентрация sFasL у здоровых лиц в возрасте 22–80 лет приблизительно равняется 90,0 пг/мл (Kavathia N. et al., 2009).

Свободная форма рецептора sAPO-1/Fas (sCD95) играет ключевую роль в регуляции программируемой клеточной гибели. sAPO-1/Fas может блокировать

взаимодействие мембранных рецепторов Fas с Fas-лигандом, предотвращая индукцию апоптоза, увеличивая выживаемость клеток, включая опухолевые, и их способности избегать иммунного надзора (Bansil S. et al., 1997). Система Fas, состоящая из рецептора Fas и его лиганда, является важным механизмом поддержания равновесия в иммунной системе, обеспечивая элиминацию аутореактивных лимфоцитов, уничтожение инфицированных, раковых клеток и регулируя гибель Т-клеток после завершения иммунного ответа (Strasser A. et al., 2009). Таким образом, sAPO-1/Fas обладает двойственным действием. Он может как способствовать сохранению клеток и участвовать в развитии патологических состояний, так и выполнять функцию важного индикатора для поддержания клеточного гомеостаза.

3.8 Особенности взаимосвязи концентраций сывороточных рецепторов лимфоцитов и цитокинов у жителей Архангельской, Мурманской областей и арх. Шпицберген

Факторы межклеточного пространства инициируют экспрессию рецепторов, определяют интенсивность соединения с лигандом и, вероятно, влияют на эффективность проведения сигнала клеткой. Регуляция иммунного ответа осуществляется гуморальными факторами, в том числе цитокинами.

В таблицах 42-50 представлены данные о средних концентрациях цитокинов при низком, среднем и высоком физиологическом уровнях сывороточных рецепторов лимфоцитов у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген.

Установлено, что у жителей Архангельской обл. увеличение концентрации изучаемых в работе сывороточных рецепторов лимфоцитов в физиологических пределах ассоциировано с одновременным повышением концентрации в сыворотке крови IL-1ß и IL-10, также в физиологических пределах. Наиболее сильные взаимосвязи с данными цитокинами установлены для sCD71, sCD54, sCD62L, sCD23, sCD25, sCD16, sApo-1/FasL, что подтверждено высокими

значениями коэффициентов прироста (50-90 %, табл. 51) и сильной корреляционной взаимосвязью ($r = 0,65-0,79$, $p < 0,01-0,001$). Указанной закономерности фактически не установлено относительно IL-6 и TNF-α. Увеличение концентрации свободных молекул адгезии (sCD54, sCD62L и sCD56) взаимосвязано с повышением уровня провоспалительного цитокина IL-6 (коэффициенты прироста 187,56; 161,14 и 62,63 % соответственно, $r = 0,60-0,64$, $p < 0,01$), увеличение уровня sCD16 – с повышением концентрации TNF-α (коэффициент прироста 122,35 %, $r = 0,54$, $p = 0,032$).

У жителей Мурманской обл. выявлено разнонаправленное изменение уровней цитокинов в зависимости от концентрации и спектра изучаемых сывороточных рецепторов лимфоцитов. Так, увеличение концентрации в физиологических пределах sCD25, sCD16, sCD56 ассоциировано с повышением концентрации IL-1β (коэффициенты прироста 58,44; 127,50 и 65,96 %, $r = 0,55-0,69$, $p < 0,05-0,001$), а повышение концентрации свободных рецепторов апоптоза sApo-1/Fas и sFasL взаимосвязано со снижением уровней IL-1β (коэффициенты убыли -44,12 и -66,37, $r = -0,52-0,57$, $p < 0,05$). Увеличение концентрации sCD71, sCD54 и sFasL в физиологических пределах ассоциировано с резким снижением уровней провоспалительного IL-6 (коэффициенты убыли -70,67; -82,40 и -87,37 % соответственно, $r = -0,72-0,75$, $p < 0,001$), а повышение концентрации свободных рецепторов sCD16 и sCD56 – с увеличением данного цитокина (коэффициенты прироста 163,61 и 169,91 соответственно, $r = 0,75-0,79$, $p < 0,001$). Подобные результаты получены относительно провоспалительного цитокина TNF-α. Повышение концентрации TNF-α установлено относительно сывороточных рецепторов sCD23, sCD56 и sCD16 (коэффициенты прироста 62,37, 89,71 и 135,09 % соответственно, $r = 0,62-0,75$, $p < 0,01-0,001$), снижение уровней TNF-α выявлено при увеличении концентрации в физиологических пределах свободной молекулы адгезии sCD54 и лиганда апоптоза (sFasL) (коэффициенты убыли -64,93 и -59,24 % соответственно, $r = -0,55-0,57$, $p < 0,05$).

В целом, у жителей Мурманской обл. увеличение концентрации сывороточных рецепторов лимфоцитов в физиологических пределах взаимосвязано со снижением естественного ингибитора иммунной реакции IL-10 (табл. 51, r = -0,54-0,58, p < 0,05); повышение его уровней зарегистрировано при увеличении концентраций sCD54, sCD25, sCD56 (табл. 51, r = 0,52-0,69, p < 0,05-0,01).

У жителей арх. Шпицберген повышение концентрации всех изучаемых в работе сывороточных рецепторов лимфоцитов в физиологических пределах ассоциировано со снижением концентрации IL-1β, что подтверждено высокими отрицательными коэффициентами убыли (табл. 51) и сильными обратными корреляционными связями (r = -0,65-0,72, p < 0,01-0,001). Выявлены менее выраженные особенности взаимосвязей концентраций сывороточных рецепторов лимфоцитов с провоспалительными цитокинами IL-6 и TNF-α. Лишь увеличение концентрации sCD71 в физиологических пределах взаимосвязано со снижением концентрации IL-6 (коэффициент убыли -52,34 %, r = -0,52, p = 0,034) и TNF-α (коэффициент убыли -60,07, r = -0,57, p = 0,026), а повышение концентрации свободных рецепторов апоптоза sApo-1/Fas и sFasL ассоциировано с увеличением уровней TNF-α (коэффициенты прироста 255,80 и 61,44 % соответственно, r = 0,65-0,79, p < 0,01-0,001). В целом, увеличение концентрации сывороточных рецепторов лимфоцитов в физиологических пределах у жителей арх. Шпицберген взаимосвязано со снижением уровней противовоспалительного цитокина IL-10 (табл. 42-51, r = -0,45-0,52, p < 0,05). Однако при повышении концентрации sCD54, sCD62L и sCD23 уровень IL-10 увеличивается (коэффициенты прироста 52,12; 50,88 и 64,20 % соответственно, r = 0,52-0,63, p < 0,05-0,01).

Обобщение. У жителей Архангельской обл. увеличение концентрации всех изучаемых в работе сывороточных рецепторов лимфоцитов в физиологических пределах взаимосвязано с повышением уровней IL-1β и IL-10, что свидетельствует об адаптационной роли свободных рецепторов в накоплении провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.

Таблица 42 – Средняя концентрация цитокинов при низком, среднем, высоком физиологическом уровне сывороточного рецептора к трансферрину у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, M ± m

Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n = 558)				Мурманская область (n = 402)			Арх. Шпицберген (n = 89)		
	Уровни физиологической концентрации sCD71									
	пол	Низкий n = 186	Средний n = 186	Высокий n = 186	Низкий n = 134	Средний n = 134	Высокий n = 134	Низкий n = 30	Средний n = 29	Высокий n = 29
Сывороточный рецептор к трансферрину sCD71, нг/мл	ж.	368,61±6,57	683,61±23,79 ***	1346,24±20,99 $^{\#\#\#, +++}$	1083,95±22,98	1550,13±10,52 ***	1880,22±12,03 $^{\#\#\#, +++}$	1677,85±29,47	2358,58±76,67 ***	6247,31±347,86 $^{\#\#\#, +++}$
	м.	383,53±9,75	689,25±22,76 ***	1325,02±23,79 $^{\#\#\#, +++}$						
IL-1β, пг/мл	ж.	2,87±0,28	4,15±0,32**	4,66±0,59 $^{\#\#}$	0,90±0,07	1,04±0,06 **	0,71±0,08$^{\#\#,++}$	12,26±3,58	7,06±2,37**	2,08±0,56$^{\#\#\#,+++}$
	м.	2,96±0,43	4,19±0,45**	8,19±0,79 $^{\#\#\#, ++}$						
IL-6, пг/мл	ж.	3,18±0,41	3,80±0,62	4,02±0,69	10,33±1,85	5,01±0,82***	3,03±0,91$^{\#\#\#,++}$	4,70±0,23	3,32±0,55*	2,24±0,43$^{\#\#\#,+}$
	м.	7,61±0,50	8,34±0,69	8,22±0,75						
TNF-α, пг/мл	ж.	14,47±3,24	15,90±3,65	14,56±2,52	2,28±0,49	1,61±0,72*	1,43±0,26$^{\#\#\#}$	5,61±0,23	4,23±0,76	2,24±0,83$^{\#\#\#,++}$
	м.	19,62±2,89	17,19±1,60	21,24±2,79						
IL-10, пг/мл	ж.	2,40±0,83	3,29±0,75	6,65±0,50 $^{\#\#\#,+++}$	7,87±1,24	4,14±0,43**	3,25±0,41$^{\#\#\#}$	10,47±1,35	8,89±1,06	8,59±1,24$^{\#}$
	м.	4,60±0,89	5,35±0,62	6,40±0,51 $^{\#\#}$						

Примечание – уровень статистической значимости: $^{***}p < 0,001$, $^{**}p < 0,01$, $^{*}p < 0,05$ – при сравнении низкого и среднего уровней физиологической концентрации sCD71; $^{\#\#\#}p < 0,001$, $^{\#\#}p < 0,01$, $^{\#}p < 0,05$ – низкого и высокого уровней физиологической концентрации sCD71, $^{+++}p < 0,001$, $^{++}p < 0,01$, $^{+}p < 0,05$ – среднего и высокого уровней физиологической концентрации sCD71.

Таблица 43 – Средняя концентрация цитокинов при низком, среднем, высоком физиологическом уровне свободной молекулы адгезии sCD54 у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской областях и на арх. Шпицберген, M ± m

Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n = 545)			Мурманская область (n = 393)			Арх. Шпицберген (n = 92)		
	Уровни физиологической концентрации sCD54								
	Низкий n = 180	Средний n = 183	Высокий n = 182	Низкий n = 131	Средний n = 131	Высокий n = 131	Низкий n = 30	Средний n = 30	Высокий n = 32
sCD54, нг/мл	115,73±5,06	153,79±1,25***	214,64±4,57$^{###, +++}$	168,99±4,05	223,54±2,34***	339,05±10,94$^{###, +++}$	52,28±4,28	207,78±16,22***	391,73±8,92$^{###, +++}$
IL-1β, пг/мл	2,56±0,62	4,16±0,43**	4,77±0,88$^{##}$	0,91±0,09	0,97±0,06	0,92±0,08	7,08±1,89	4,96±0,44**	1,19±0,43$^{###, +++}$
IL-6, пг/мл	1,95±0,33	2,15±0,35	5,55±0,83$^{###,+++}$	17,95±2,08	14,48±2,92	3,16±0,86$^{###,+++}$	5,17±0,44	4,15±0,68	4,02±0,57$^{#}$
TNF-α, пг/мл	16,23±0,77	16,67±0,88	18,91±0,93$^{##}$	4,22±1,16	2,76±1,04**	1,48±0,48$^{###, +++}$	6,76±0,76	5,96±0,82	4,91±0,45$^{##,+}$
IL-10, пг/мл	3,39±0,71	3,58±0,80	5,01±0,70$^{##,++}$	1,84±0,74	2,90±0,37*	3,43±0,62$^{###,+}$	6,58±0,78	8,33±0,67*	10,01±0,82$^{##,+}$

Примечание – уровень статистической значимости: $^{***}p < 0,001$, $^{**}p < 0,01$, $^{*}p < 0,05$ – при сравнении низкого и среднего уровней физиологической концентрации sCD54; $^{###}p < 0,001$, $^{##}p < 0,01$, $^{#}p < 0,05$ – низкого и высокого уровней физиологической концентрации sCD54, $^{+++}p < 0,001$, $^{++}p < 0,01$, $^{+}p < 0,05$ – среднего и высокого уровней физиологической концентрации sCD54.

Таблица 44 – Средняя концентрация цитокинов при низком, среднем, высоком физиологическом уровне свободной молекулы адгезии sCD62L у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, M ± m

Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n = 631)			Мурманская область (n = 362)			Арх. Шпицберген (n = 110)		
	Уровни физиологической концентрации sCD62L								
	Низкий n = 210	Средний n = 211	Высокий n = 210	Низкий n = 120	Средний n = 121	Высокий n = 121	Низкий n = 35	Средний n = 39	Высокий n = 36
sCD62L, нг/мл	2,56±0,55	6,12±0,40***	10,25±0,35$^{###, +++}$	6,16±0,41	11,63±0,30***	18,18±0,34$^{###, +++}$	10,67±0,78	15,98±0,55**	21,48±0,49$^{###, ++}$
IL-1β, пг/мл	2,23±0,55	4,26±0,48**	4,67±0,72$^{##}$	1,14±0,09	0,94±0,07	1,02±0,08	8,12±1,74	4,85±0,40**	1,23±0,45$^{###, +++}$
IL-6, пг/мл	1,93±0,35	2,05±0,37	5,04±0,77$^{###,+++}$	3,10±0,30	2,60±0,69	1,66±0,60$^{###,+}$	5,38±0,42	4,21±0,54*	3,97±0,51$^{#}$
TNF-α, пг/мл	15,99±0,67	16,78±0,72	19,05±0,99$^{#}$	2,84±1,25	2,09±0,73*	1,75±0,76$^{##}$	7,12±0,82	5,77±0,78*	4,75±0,39$^{##,+}$
IL-10, пг/мл	3,45±0,70	3,65±0,75	5,23±0,66$^{##,++}$	7,01±1,06	3,85±0,41***	3,36±0,72$^{###}$	6,78±0,82	8,45±0,71*	10,23±0,85$^{##,+}$

Примечание – уровень статистической значимости: $^{***}p < 0,001$, $^{**}p < 0,01$, $^{*}p < 0,05$ – при сравнении низкого и среднего уровней физиологической концентрации sCD62L; $^{###}p < 0,001$, $^{##}p < 0,01$, $^{#}p < 0,05$ – низкого и высокого уровней физиологической концентрации sCD62L, $^{+++}p < 0,001$, $^{++}p < 0,01$, $^{+}p < 0,05$ – среднего и высокого уровней физиологической концентрации sCD62L.

Таблица 45 – Средняя концентрация цитокинов при низком, среднем, высоком физиологическом уровне sCD23 у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, M ± m

Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n = 563)			Мурманская область (n = 346)			Арх. Шпицберген (n = 92)		
	Уровни физиологической концентрации sCD23								
	Низкий n = 186	Средний n = 188	Высокий n = 189	Низкий n = 79	Средний n = 105	Высокий n = 162	Низкий n = 27	Средний n = 29	Высокий n = 36
sCD23, нг/мл	7,51±0,32	22,02±0,60***	41,28±1,01$^{###, +++}$	66,21±2,17	`138,81±2,86***	201,66±1,93$^{###, ++}$	125,29±1,33	160,23±3,23***	189,65±5,17$^{###, +++}$
IL-1β, пг/мл	2,38±0,33	3,34±0,42**	3,72±0,68$^{##}$	0,83±0,09	1,04±0,08	1,12±0,07$^{##}$	15,86±1,89	6,46±0,51***	1,98±0,65$^{###, +++}$
IL-6, пг/мл	4,44±0,47	4,67±0,76	4,14±0,40	7,60±0,75	6,82±0,59	7,43±0,55	5,84±0,30	5,79±0,31	5,38±0,62
TNF-α, пг/мл	22,41±4,83	24,24±4,32	22,82±0,93	1,86±0,28	2,16±0,53	3,02±0,65$^{##,+}$	5,97±0,30	6,36±0,29	8,11±0,44$^{##,++}$
IL-10, пг/мл	3,44±0,79	3,75±0,44	5,94±0,68$^{##,++}$	5,01±0,82	3,38±0,60*	3,32±0,64$^{##}$	7,85±0,78	8,33±0,77	12,89±0,80$^{##,++}$

Примечание – уровень статистической значимости: $^{***}p < 0,001$, $^{**}p < 0,01$, $^{*}p < 0,05$ – при сравнении низкого и среднего уровней физиологической концентрации sCD23; $^{###}p < 0,001$, $^{##}p < 0,01$, $^{#}p < 0,05$ – низкого и высокого уровней физиологической концентрации sCD23, $^{+++}p < 0,001$, $^{++}p < 0,01$, $^{+}p < 0,05$ – среднего и высокого уровней физиологической концентрации sCD23.

Таблица 46 – Средняя концентрация цитокинов при низком, среднем, высоком физиологическом уровне sCD25 у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, M ± m

Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n = 569)			Мурманская область (n = 396)			Арх. Шпицберген (n = 103)		
	Уровни физиологической концентрации sCD25								
	Низкий n = 186	Средний n = 188	Высокий n = 195	Низкий n = 128	Средний n = 132	Высокий n = 136	Низкий n = 32	Средний n = 34	Высокий n = 37
sCD25, нг/мл	1,99±0,05	2,90±0,03***	4,42±0,07$^{###, +++}$	2,43±0,11	`3,43±0,07***	4,71±0,09$^{###, +++}$	6,40±0,07	7,51±0,07**	8,94±0,17$^{##, ++}$
IL-2, пг/мл	6,45±0,33	8,51±0,98*	12,64±0,85$^{##,++}$	7,41±0,50	8,09±0,70*	10,31±0,62$^{##}$	12,65±0,85	9,23±0,82*	6,23±0,67$^{###, ++}$
IL-1β, пг/мл	1,79±0,52	2,39±0,24*	3,93±0,42$^{##,++}$	0,77±0,07	1,10±0,08**	1,22±0,07$^{##}$	8,78±0,78	6,54±0,77*	5,06±0,65$^{###, ++}$
IL-6, пг/мл	4,14±0,54	4,23±0,41	3,97±0,48	15,15±3,25	16,93±2,43	14,24±2,36	6,57±0,28	6,24±0,37	6,12±0,26
TNF-α, пг/мл	18,13±4,37	17,80±2,27	17,53±1,32	2,02±0,44	2,14±0,52	2,34±0,63	6,45±0,80	7,20±0,77	6,65±0,73
IL-10, пг/мл	2,08±0,40	4,11±0,64**	4,55±0,66$^{##}$	7,27±0,90	18,56±1,12***	27,25±0,86$^{###,++}$	10,04±0,95	7,83±0,85*	7,17±0,79$^{##}$

Примечание – уровень статистической значимости: $^{***}p < 0,001$, $^{**}p < 0,01$, $^{*}p < 0,05$ – при сравнении низкого и среднего уровней физиологической концентрации sCD25; $^{###}p < 0,001$, $^{##}p < 0,01$, $^{#}p < 0,05$ – низкого и высокого уровней физиологической концентрации sCD25, $^{+++}p < 0,001$, $^{++}p < 0,01$, $^{+}p < 0,05$ – среднего и высокого уровней физиологической концентрации sCD25.

Таблица 47 – Средняя концентрация цитокинов при низком, среднем, высоком физиологическом уровне sCD16 у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской областях и на арх. Шпицберген, M ± m

Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n = 613)			Мурманская область (n = 389)			Арх. Шпицберген (n = 105)		
	Уровни физиологической концентрации sCD16								
	Низкий n = 198	Средний n = 200	Высокий n = 215	Низкий n = 125	Средний n = 126	Высокий n = 138	Низкий n = 30	Средний n = 32	Высокий n = 43
sCD16, нг/мл	0,56±0,02	1,08±0,01***	1,75±0,02$^{\#\#\#, +++}$	0,38±0,01	`1,59±0,05***	8,24±0,09$^{\#\#\#, +++}$	1,56±0,39	6,69±0,19**	10,65±0,33$^{\#\#\#, +++}$
IL-1β, пг/мл	1,48±0,30	3,02±0,29***	3,52±0,39$^{\#\#}$	0,40±0,17	0,80±0,11***	0,91±0,08$^{\#\#}$	14,14±0,79	11,46±0,69*	2,13±0,78$^{\#\#\#, +++}$
IL-6, пг/мл	5,09±0,60	5,29±0,53	5,15±0,78	2,74±1,20	4,40±1,36*	7,21±1,64$^{\#\#\#,++}$	4,82±0,26	5,09±0,67	4,74±0,29
TNF-α, пг/мл	8,01±1,10	14,65±1,45**	17,81±1,02$^{\#\#\#,++}$	1,14±0,33	1,94±0,43*	2,68±0,60$^{\#\#\#,+}$	7,56±1,35	8,80±2,01	7,76±1,37
IL-10, пг/мл	3,72±0,50	5,86±0,54**	6,73±0,62$^{\#\#}$	7,30±1,44	4,88±1,25***	4,01±0,83$^{\#\#\#}$	11,03±1,36	7,80±0,82*	7,36±0,89$^{\#\#}$

Примечание – уровень статистической значимости: $^{***}p < 0,001$, $^{**}p < 0,01$, $^{*}p < 0,05$ – при сравнении низкого и среднего уровней физиологической концентрации sCD16; $^{\#\#\#}p < 0,001$, $^{\#\#}p < 0,01$, $^{\#}p < 0,05$ – низкого и высокого уровней физиологической концентрации sCD16, $^{+++}p < 0,001$, $^{++}p < 0,01$, $^{+}p < 0,05$ – среднего и высокого уровней физиологической концентрации sCD16.

Таблица 48 – Средняя концентрация цитокинов при низком, среднем, высоком физиологическом уровне sCD56 у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, M ± m

Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n = 648)			Мурманская область (n = 371)			Арх. Шпицберген (n = 97)		
	Уровни физиологической концентрации sCD56								
	Низкий n = 210	Средний n = 215	Высокий n = 223	Низкий n = 120	Средний n = 121	Высокий n = 130	Низкий n = 32	Средний n = 32	Высокий n = 33
sCD56, нг/мл	16,54±0,45	21,46±0,09**	24,54±0,11$^{\#\#,++}$	13,81±0,19	`16,26±0,26**	26,32±0,25$^{\#\#\#, +++}$	14,36±0,35	25,99±1,21**	38,33±0,87$^{\#\#\#, ++}$
IL-1β, пг/мл	1,97±0,18	2,10±0,14	2,28±0,12$^{\#,+}$	0,47±0,12	0,69±0,10**	0,78±0,14$^{\#\#\#}$	6,89±0,78	2,57±0,47***	2,06±0,82$^{\#\#\#}$
IL-6, пг/мл	1,82±0,63	2,43±0,59	2,96±0,39$^{\#\#}$	3,39±1,08	5,93±1,06*	9,15±1,74$^{\#\#\#,++}$	6,44±0,35	5,22±0,79	4,93±0,20
TNF-α, пг/мл	15,24±1,03	14,65±1,22	14,17±1,36	1,36±0,25	2,50±0,40*	2,58±0,60$^{\#\#\#}$	7,60±1,79	6,61±1,69	7,79±1,17
IL-10, пг/мл	3,50±0,52	4,27±0,39*	5,04±0,36$^{\#\#,+}$	3,35±1,53	4,53±1,32	5,24±1,20$^{\#\#}$	14,39±1,47	9,04±1,13*	8,30±0,85$^{\#\#}$

Примечание – уровень статистической значимости: $^{***}p < 0,001$, $^{**}p < 0,01$, $^{*}p < 0,05$ – при сравнении низкого и среднего уровней физиологической концентрации sCD56; $^{\#\#\#}p < 0,001$, $^{\#\#}p < 0,01$, $^{\#}p < 0,05$ – низкого и высокого уровней физиологической концентрации sCD56, $^{+++}p < 0,001$, $^{++}p < 0,01$, $^{+}p < 0,05$ – среднего и высокого уровней физиологической концентрации sCD56.

Таблица 49 – Средняя концентрация цитокинов при низком, среднем, высоком физиологическом уровне sApo-1/Fas у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, M ± m

Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n = 672)			Мурманская область (n = 423)			Арх. Шпицберген (n = 116)		
	Уровни физиологической концентрации sApo-1/Fas								
	Низкий n = 218	Средний n = 220	Высокий n = 234	Низкий n = 130	Средний n = 145	Высокий n = 148	Низкий n = 35	Средний n = 37	Высокий n = 44
sApo-1/Fas, нг/мл	0,031±0,001	0,043±0,001***	0,072±0,002$^{###, +++}$	0,046±0,001	`0,061±0,001***	0,067±0,001$^{###}$	0,017±0,002	0,047±0,001***	0,083±0,003$^{###, +++}$
IL-1β, пг/мл	1,90±0,23	4,62±0,29***	5,42±0,31$^{###,+}$	1,02±0,05	0,89±0,08*	0,57±0,10$^{###,+++}$	9,40±0,52	7,06±0,55*	2,06±0,63$^{###,+++}$
IL-6, пг/мл	4,02±0,74	4,07±0,67	3,99±0,36	5,81±1,12	7,29±2,14	5,59±1,93	5,35±0,55	5,67±0,60	5,12±0,26
TNF-α, пг/мл	13,61±2,25	15,65±1,93	16,93±1,54	2,08±0,49	2,14±0,39	2,31±0,43	2,24±1,73	5,14±1,39**	7,97±1,41$^{###,++}$
IL-10, пг/мл	1,27±0,57	3,38±0,64***	5,13±0,68$^{###,+}$	14,69±1,27	4,39±0,54***	3,04±0,31$^{###,+}$	8,70±1,37	7,85±1,10	6,06±1,13$^{#}$

Примечание – уровень статистической значимости: $^{***}p < 0,001$, $^{**}p < 0,01$, $^{*}p < 0,05$ – при сравнении низкого и среднего уровней физиологической концентрации sApo-1/Fas; $^{###}p < 0,001$, $^{##}p < 0,01$, $^{#}p < 0,05$ – низкого и высокого уровней физиологической концентрации sApo-1/Fas, $^{+++}p < 0,001$, $^{++}p < 0,01$, $^{+}p < 0,05$ – среднего и высокого уровней физиологической концентрации sApo-1/Fas.

Таблица 50 – Средняя концентрация цитокинов при низком, среднем, высоком физиологическом уровне sFasL у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской областях и на арх. Шпицберген, M ± m

Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n = 662)			Мурманская область (n = 409)			Арх. Шпицберген (n = 107)		
	Уровни физиологической концентрации sFasL								
	Низкий n = 210	Средний n = 227	Высокий n = 225	Низкий n = 130	Средний n = 144	Высокий n = 135	Низкий n = 35	Средний n = 37	Высокий n = 35
sFasL, нг/мл	0,038±0,002	0,081±0,001***	0,132±0,004$^{###, +++}$	0,081±0,006	`0,163±0,003***	0,243±0,003$^{###, +++}$	0,175±0,017	0,269±0,004***	0,338±0,003$^{###, +++}$
IL-1β, пг/мл	4,08±0,35	5,23±0,33**	5,56±0,39$^{##}$	1,13±0,10	0,68±0,09**	0,38±0,08$^{###,+++}$	9,40±0,57	6,89±0,65**	4,59±0,53$^{###,++}$
IL-6, пг/мл	5,47±0,77	5,58±0,87	5,34±0,65	6,73±1,22	2,11±0,74***	0,85±0,93$^{###,+++}$	5,25±0,49	5,82±0,55	5,26±0,35
TNF-α, пг/мл	9,41±2,69	12,94±2,95	11,38±1,70	3,19±0,40	2,11±0,44**	1,30±0,23$^{###,+}$	4,98±1,62	6,48±1,45*	8,05±1,39$^{###,++}$
IL-10, пг/мл	1,82±0,39	3,72±0,58***	5,58±0,70$^{###,++}$	8,76±1,30	3,48±0,69***	2,30±0,50$^{###,+}$	12,49±1,36	9,15±1,28**	8,30±1,01$^{##}$

Примечание – уровень статистической значимости: $^{***}p < 0,001$, $^{**}p < 0,01$, $^{*}p < 0,05$ – при сравнении низкого и среднего уровней физиологической концентрации sFasL; $^{###}p < 0,001$, $^{##}p < 0,01$, $^{#}p < 0,05$ – низкого и высокого уровней физиологической концентрации sFasL; $^{+++}p < 0,001$, $^{++}p < 0,01$, $^{+}p < 0,05$ – среднего и высокого уровней физиологической концентрации sFasL.

Таблица 51 – Коэффициенты прироста (убыли) концентраций цитокинов в зависимости от уровней сывороточных рецепторов лимфоцитов у жителей Архангельской, Мурманской обл. и арх. Шпицберген, %

Территория	sCD71		sCD54	sCD62L	sCD23	sCD25	sCD16	sCD56	sApo-1/Fas	sFasL
IL-β										
Архангельская область	ж.	м.	111,06	109,41	60,34	119,55	137,84	15,73	185,26	36,27
	62,37	176,69								
Мурманская область	-21,11		1,09	-10,52	34,94	58,44	127,5	65,96	-44,12	-66,37
Арх. Шпицберген	-83,03		-83,19	-84,85	-87,52	-42,37	-84,94	-70,10	-78,09	-51,17
IL-6										
Архангельская область	ж.	м.	187,56	161,14	-6,76	-4,11	1,17	62,63	-0,74	-2,37
	26,41	8,02								
Мурманская область	-70,67		-82,40	-46,45	-2,23	-6,01	163,61	169,91	-3,78	-87,37
Арх. Шпицберген	-52,34		-22,24	-26,20	-7,87	-6,85	-1,65	-23,44	-4,29	-0,19
TNF-α										
Архангельская область	ж.	м.	16,88	19,13	1,83	-3,30	122,35	-7,02	24,54	20,94
	0,62	8,26								
Мурманская область	-37,28		-64,93	-38,38	62,37	15,84	135,09	89,71	11,05	-59,24
Арх. Шпицберген	-60,07		-27,37	-33,28	38,87	3,10	2,64	2,5	255,80	61,44
IL-10										
Архангельская область	ж.	м.	47,78	51,59	72,67	118,75	80,92	44,00	303,93	206,59
	177,08	39,13								
Мурманская область	-58,70		86,41	-52,07	-33,73	274,82	-45,07	56,41	-79,30	-73,74
Арх. Шпицберген	-17,95		52,12	50,88	64,20	-28,88	-33,27	-42,32	-30,34	-33,54

Напротив, у жителей Мурманской обл. получена разнонаправленная закономерность относительно концентраций цитокинов IL-1β, IL-10 и сывороточных рецепторов лимфоцитов, что является компенсаторно-адаптационным механизмом реализации функций свободных рецепторов в изменении уровней цитокинов.

Так, увеличение концентрации в физиологических пределах sCD25, sCD16, sCD56 ассоциировано с повышением концентрации IL-1β, а повышение концентрации свободных рецепторов апоптоза sApo-1/Fas и sFasL взаимосвязано со снижением уровней IL-1β. Увеличение концентрации сывороточных

рецепторов лимфоцитов в физиологических пределах взаимосвязано со снижением естественного ингибитора иммунной реакции IL-10, а повышение его уровней зарегистрировано при повышении концентрации sCD25, sCD54, sCD56. У жителей арх. Шпицберген в целом увеличение концентрации всех изучаемых в работе сывороточных рецепторов лимфоцитов в физиологических пределах взаимосвязано со снижением уровней IL-1β и IL-10, что свидетельствует о компенсаторной роли свободных рецепторов в накоплении провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Известно, что увеличение концентраций IL-1β в крови совпадает с активизацией системы комплемента, калликреин-кининовой и простагландиновой систем, реакцией острофазовых белков и провоспалительных цитокинов (Garlanda C. et al., 2013). Активизация секреции IL-1β, по существу, обеспечивает вазодилатацию целым комплексом биологически активных веществ различных реактивных систем, обусловливающих не только последовательность развития реакций, но и взаимодействие между собой. IL-1β инициирует выход нейтрофилов из сосудистого и костномозгового депо посредством индукции секреции хемокинов и молекул адгезии (Chang M-C. et al., 2019; Sollberger G., 2022), обусловливает активацию фагоцитов (Lemeire I., Leduc N., 2003) и пролиферацию лимфоцитов, инициируя секрецию IL-2 Т-клетками (Farrar W.L. et al., 1980). В свою очередь, активизация нейтрофильных гранулоцитов обусловливает секрецию нейтрофилокинов, обладающих целым комплексом влияния на лимфоциты (Долгушин И.И., 2019). Имеются многочисленные сведения об активирующем влиянии цитокинов на гранулоциты, макрофаги, клетки эндотелия, клетки покровного эпителия, серозных оболочек, эпителиоцитов секреторных желез, нейроны, миоциты, остеокласты (Alberti A. et al., 2003; Vassilakopoulos T. et al., 2004). Экспрессия цитокинов и их рецепторов выявляется фактически во всех отделах головного мозга (Anisman H., Merali Z.C., 2002). Однако работ по изучению значимости накопления продуктов шеддинга на концентрацию цитокинов фактически нет или по крайней мере нам их не удалось найти.

Одной из важнейших особенностей цитокиновой системы является ее многокомпонентность и взаиморегуляция. Цитокиновая сеть обеспечивает межклеточные взаимодействия, опосредованные секретируемыми самими клетками молекулами. Цитокины связываются лишь со своим специфическим рецептором, расположенным на поверхности клетки. Активирующий цитокиновый сигнал, передающийся от рецептора к ядру по путям внутриклеточной трансдукции, реализуется через индукцию одного гена или группы генов (Козлов В.А., 2002; Симбирцев А.С., 2002, 2004). Поскольку цитокин служит индуктором экспрессии каскада других цитокинов в ответ на его воздействие, формируется целый ряд последовательных эффектов (Хаитов Р.М., 2000, 2005). Синтез цитокинов носит индуцибельный характер. Способностью вызывать экспрессию генов цитокинов могут обладать продукты клеточной деструкции, компоненты комплемента, а также медиаторы липидной природы (Козлов В.А., 2002).

Таким образом, повышение концентрации сывороточных рецепторов лимфоцитов в физиологических пределах ассоциировано с реакцией микроциркуляторного русла и активизацией нейтрофильных гранулоцитов.

IL-10 известен как естественный ингибитор экспрессии генов адгезивных, активирующих сигнальных молекул, рецепторов, лигандов и снижает уровень активности превентивного воспаления и иммунных реакций (Шерстобоев Е.Ю., Бабенко А.П., 2007). Одновременное увеличение концентрации сывороточных рецепторов лимфоцитов и IL-10 является сигналом или ограничителем небезопасного для организма накопления внеклеточного пула рецепторных структур. Считаем необходимым отметить, что реакция со стороны IL-10 начинается одновременно с увеличением концентрации в крови IL-1ß, что, возможно, является общей закономерностью развития цитокиновых реакций для обеспечения адекватного ответа иммунокомпетентных клеток в окружающей среде паракринного пространства.

У жителей Архангельской, Мурманской обл. и арх. Шпицберген увеличение концентраций сывороточных рецепторов лимфоцитов, взаимосвязанное с повышением уровней провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF-α, может отражать повышенный провоспалительный статус у людей. Но при этом, пока сложно сказать, как эти процессы согласуются с точки зрения сигнальных путей. Известно, что как раз повышение концентрации провоспалительных цитокинов может быть причиной активации провоспалительных сигнальных путей и активизации шеддинга рецепторов. Отличительной особенностью провоспалительных цитокинов является их способность индуцировать экспрессию генов множества других цитокинов. Известно, что ингибиторами экспрессии генов цитокинов являются глюкокортикоидные гормоны, которые, связываясь со своими внутриклеточными рецепторами, проявляют сродство к элементам, входящим в состав генов цитокинов, в том числе IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, IL-8, IFN-γ. Продукцию цитокинов также угнетают простагландины (Козлов В.А., 2002). Секреция провоспалительных цитокинов подавляется противовоспалительными цитокинами IL-4, IL-10 и IL-13 (Conti P. et al., 2003; Pestka S. et al., 2004).

Свободные формы цитокиновых рецепторов связывают в межклеточном пространстве цитокины и блокируют их функцию, регулируя концентрацию свободных цитокинов в биологических жидкостях. Циркулирующие рецепторы цитокинов защищают свободный лиганд от деградации и пролонгации его жизни (Новиков В.В. с соавт., 2007).

Сбрасывание цитокиновых рецепторов в межклеточное пространство, как и сбрасывание других рецепторов, происходящее при активации клеток, приводит к down-регуляции иммунного ответа, возникающей вследствие снижения экспрессии мембранной формы антигена. Регуляция активности цитокинов опосредована присутствующими в крови и в тканевых жидкостях макромолекулами, которые цитокин способен связать. Это секретируемые формы специфических клеточных мембранных рецепторов для TNF-α, IL-1, IL-2, IFN-γ и других цитокинов.

Продукция свободных форм цитокиновых рецепторов, которые отличаются отсутствием трансмембранного и якорного фрагментов, может быть результатом альтернативного сплайсинга мРНК гена цитокинового рецептора и протеолиза рецепторов на клеточной поверхности после их шеддинга, а также внутри клеток после интернализации рецепторов. Свободные рецепторы выступают в роли пассивных переносчиков цитокинов, способствуют их более быстрой элиминации, однако могут и продлевать время их циркуляции в крови, доставляя их к месту биологической потребности. В естественных условиях количество рецепторов для цитокина контролируется генетически и зависит от экспрессии соответствующих генов. Количество рецепторов на клетке меняется при усилении процессов шеддинга или интернализации (Козлов В.А., 2002).

3.9 Особенности взаимосвязи концентраций сывороточных рецепторов лимфоцитов и иммуноглобулинов у жителей Архангельской, Мурманской областей и арх. Шпицберген

Физиологические, биохимические и иммунологические реакции организма, как правило, сопровождаются количественными изменениями концентраций транспортных компонентов системы крови, включая альбумины, липопротеиды, гаптоглобин, трансферрин, α2-макроглобулин и иммуноглобулины. Комплекс неблагоприятных факторов Севера и Арктики оказывает влияние на внутреннюю среду организма человека, в том числе на уровни транспортных белков и показатели системы крови. Изменение концентрации компонентов транспортных систем крови связано с функциональным состоянием организма и направлено на поддержание гомеостаза, включая участие в регуляции состояния иммунной системы (Пашинская К.О. с соавт., 2022, 2023).

Рецепторное взаимодействие иммуноглобулинов с моноцитами, макрофагами, нейтрофильными гранулоцитами обуславливает активизацию фагоцитоза. Взаимодействие антител с естественными клетками-киллерами и Т-лимфоцитами приводит к стимуляции антителозависимой цитотоксичности.

Представляло интерес изучение взаимосвязей концентраций сывороточных рецепторов лимфоцитов и иммуноглобулинов у жителей Архангельской, Мурманской областей и арх. Шпицберген.

В таблицах 52-60 представлены данные о средних концентрациях иммуноглобулинов при низком, среднем и высоком физиологических уровнях сывороточных рецепторов лимфоцитов у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской областях и арх. Шпицберген.

Установлено, что у жителей Архангельской обл. при увеличении концентрации изучаемых в работе сывороточных рецепторов лимфоцитов в физиологических пределах не происходит изменения концентрации иммуноглобулинов классов A, M, G (табл. 52-60), однако выявлено наиболее выраженное увеличение концентрации IgE, что подтверждено высокими значениями коэффициентов прироста (109,01-386,80 %, табл. 61 и сильной корреляционной взаимосвязью $r = 0,70\text{-}0,82$, $p < 0,001$).

Роль сывороточного рецептора к Fc-фрагменту (sCD23) в изучении концентрации IgE является очень важным. Так, результаты, полученные в ходе двухфакторного дисперсионного анализа, позволили определить значимые различия в концентрации IgE под влиянием различных физиологических уровней sCD23 ($p < 0,05$). Доля объяснимой вариации результирующего признака (концентрации IgE) составила 40,0 %, что подтверждает качество полученной дисперсионной модели. Т.е., чем выше концентрация сывороточных форм рецепторов sCD23, тем выше концентрация сывороточного IgE.

Напротив, у жителей Мурманской обл. увеличение концентрации сывороточных рецепторов лимфоцитов в физиологических пределах взаимосвязано с выраженным повышением концентрации иммуноглобулинов классов A, M, G, что подтверждается высокими положительными коэффициентами прироста (табл. 61) и сильной корреляционной взаимосвязью ($r = 0,50\text{-}0,80$, $p < 0,01\text{-}0,001$), и снижением уровней IgE (коэффициенты убыли – 59,21 – -78,79 %, $r = -0,55$ – $-0,67$, $p < 0,01\text{-}0,001$).

Таблица 52 – Средняя концентрация иммуноглобулинов при низком, среднем, высоком физиологическом уровне сывороточного рецептора к трансферрину у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, M ± m

Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n = 558)				Мурманская область (n = 402)			Арх. Шпицберген (n = 89)		
	Уровни физиологической концентрации sCD71									
	пол	Низкий n = 186	Средний n = 186	Высокий n = 186	Низкий n = 134	Средний n = 134	Высокий n = 134	Низкий n = 30	Средний n = 29	Высокий n = 29
Сывороточный рецептор к трансферрину sCD71, нг/мл	ж.	368,61±6,57	683,61±23,79 ***	1346,24±20,99 ###, +++	1083,95 ±22,98	1550,13 ±10,52***	1880,22 ±12,03 ###, +++	1677,85 ±29,47	2358,58 ±76,67***	6247,31 ±347,86###, +++
	м.	383,53±9,75	689,25±22,76 ***	1325,02±23,79 ###, +++						
IgA, г/л	ж.	1,74±0,28	1,34±0,32	1,67±0,48	1,96±0,76	4,31±0,65***	6,13±0,71###,+	1,25±0,46	1,31±0,51	1,35±0,42
	м.	2,09±0,18	1,89±0,28	2,01±0,20						
IgM, г/л	ж.	3,37±0,21	3,26±0,26	2,94±0,38	1,59±0,47	2,04±0,18	4,41±0,55###,+++	1,40±0,40	1,39±0,52	1,27±0,40
	м.	2,32±0,26	2,62±0,24	2,41±0,20						
IgG, г/л	ж.	12,20±1,36	12,19±1,94	14,40±1,89	2,23±0,65	2,39±0,70	4,19±0,67###,+++	6,61±0,37	6,77±0,55	6,24±0,63
	м.	17,42±1,42	15,57±2,12	15,87±1,35						
IgE, МЕ/мл	ж.	19,59±3,19	17,36±3,69	18,38±3,81	97,90±14,02	82,14±18,80	27,56±6,92###,+++	53,80±17,04	19,03±8,02***	16,51±7,37###
	м.	32,08±3,75	34,57±3,86	38,54±5,02						

Примечание – уровень статистической значимости: ***p < 0,001, **p < 0,01, *p < 0,05 – при сравнении низкого и среднего уровней физиологической концентрации sCD71; ###p < 0,001, ##p < 0,01, #p < 0,05 – низкого и высокого уровней физиологической концентрации sCD71, +++p < 0,001, ++p < 0,01, +p < 0,05 – среднего и высокого уровней физиологической концентрации sCD71.

Таблица 53 – Средняя концентрация иммуноглобулинов при низком, среднем, высоком физиологическом уровне свободной молекулы адгезии sCD54 у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, M ± m

Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n = 545)			Мурманская область (n = 393)			Арх. Шпицберген (n = 92)		
	Уровни физиологической концентрации sCD54								
	Низкий n = 180	Средний n = 183	Высокий n = 182	Низкий n = 131	Средний n = 131	Высокий n = 131	Низкий n = 30	Средний n = 30	Высокий n = 32
sCD54, нг/мл	115,73±5,06	153,79±1,25***	214,64±4,57$^{###, +++}$	168,99±4,05	223,54±2,34***	339,05±10,94$^{###, +++}$	52,28±4,28	207,78±16,22***	391,73±8,92$^{###, +++}$
IgA, г/л	1,19±0,45	1,25±0,47	1,29±0,50	1,81±0,67	4,97±1,06***	8,49±1,49$^{###,++}$	1,14±0,49	1,25±0,44	1,34±0,43
IgM, г/л	1,98±0,34	2,06±0,35	2,15±0,45	1,56±0,12	2,02±0,24	2,31±0,18$^{##}$	1,27±0,59	1,30±0,55	1,56±0,76
IgG, г/л	12,33±1,77	13,65±1,80	14,91±0,93	0,41±0,16	1,93±0,60***	3,02±0,53$^{###, ++}$	5,72±0,38	6,57±0,36	6,62±0,70
IgE, МЕ/мл	31,38±9,13	90,20±12,61***	99,99±18,97$^{##}$	140,84±26,67	82,16±20,63***	36,40±10,28$^{###,+++}$	54,55±12,27	35,38±15,27	16,68±5,41$^{###,+++}$

Примечание – уровень статистической значимости: $^{***}p < 0,001$, $^{**}p < 0,01$, $^{*}p < 0,05$ – при сравнении низкого и среднего уровней физиологической концентрации sCD54; $^{###}p < 0,001$, $^{##}p < 0,01$, $^{#}p < 0,05$ – низкого и высокого уровней физиологической концентрации sCD54, $^{+++}p < 0,001$, $^{++}p < 0,01$, $^{+}p < 0,05$ – среднего и высокого уровней физиологической концентрации sCD54.

Таблица 54 – Средняя концентрация иммуноглобулинов при низком, среднем, высоком физиологическом уровне свободной молекулы адгезии sCD62L у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, M ± m

Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n = 631)			Мурманская область (n = 362)			Арх. Шпицберген (n = 110)		
	Уровни физиологической концентрации sCD62L								
	Низкий n = 210	Средний n = 211	Высокий n = 210	Низкий n = 120	Средний n = 121	Высокий n = 121	Низкий n = 35	Средний n = 39	Высокий n = 36
sCD62L, нг/мл	2,56±0,55	6,12±0,40***	10,25±0,35$^{###, +++}$	6,16±0,41	11,63±0,30***	18,18±0,34$^{###, +++}$	10,67±0,78	15,98±0,55**	21,48±0,49$^{###, ++}$
IgA, г/л	1,26±0,50	1,35±0,53	1,40±0,57	1,87±0,51	4,32±0,50***	8,59±0,55$^{###,+++}$	1,20±0,45	1,23±0,42	1,30±0,45
IgM, г/л	2,02±0,44	2,19±0,39	2,22±0,42	3,30±0,83	5,63±0,64*	6,71±0,68$^{##}$	1,32±0,60	1,37±0,59	1,49±0,69
IgG, г/л	14,23±1,65	15,09±1,76	15,23±1,05	2,73±0,46	6,50±0,62***	6,86±0,68$^{###}$	6,06±0,40	6,23±0,32	6,35±0,45
IgE, МЕ/мл	23,55±10,43	60,52±14,85***	92,12±17,05$^{###,+}$	100,26±27,84	69,71±20,90*	40,89±7,92$^{###,+}$	58,23±14,32	32,40±13,43*	15,13±4,89$^{###,+++}$

Примечание – уровень статистической значимости: $^{***}p < 0,001$, $^{**}p < 0,01$, $^{*}p < 0,05$ – при сравнении низкого и среднего уровней физиологической концентрации sCD62L; $^{###}p < 0,001$, $^{##}p < 0,01$, $^{#}p < 0,05$ – низкого и высокого уровней физиологической концентрации sCD62L, $^{+++}p < 0,001$, $^{++}p < 0,01$, $^{+}p < 0,05$ – среднего и высокого уровней физиологической концентрации sCD62L.

Таблица 55 – Средняя концентрация иммуноглобулинов при низком, среднем, высоком физиологическом уровне sCD23 у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, M ± m

Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n = 563)			Мурманская область (n = 346)			Арх. Шпицберген (n = 92)		
	Уровни физиологической концентрации sCD23								
	Низкий n = 186	Средний n = 188	Высокий n = 189	Низкий n = 79	Средний n = 105	Высокий n = 162	Низкий n = 27	Средний n = 29	Высокий n = 36
sCD23, нг/мл	7,51±0,32	22,02±0,60***	41,28±1,01$^{###, +++}$	66,21±2,17	`138,81±2,86***	201,66±1,93$^{###, ++}$	125,288±1,33	160,23±3,23***	189,65±5,17$^{###, +++}$
IgA, г/л	1,43±0,54	1,47±0,65	1,65±0,77	1,90±0,66	3,61±0,89***	7,56±0,77$^{###,+++}$	1,25±0,40	1,30±0,39	1,35±0,45
IgM, г/л	3,12±0,21	3,20±0,27	3,02±0,25	3,01±0,64	3,92±0,73	4,42±0,60$^{##}$	1,30±0,58	1,32±0,55	1,41±0,65
IgG, г/л	10,98±1,54	11,09±1,42	10,28±1,47	3,20±0,42	4,01±0,55	5,71±0,67$^{###,+}$	6,12±0,38	6,20±0,30	6,32±0,47
IgE, МЕ/мл	28,44±6,58	53,80±10,23***	59,44±16,80$^{###}$	86,52±13,26	66,21±2,17*	30,43±4,44$^{###,+++}$	47,61±12,20	40,89±14,95	20,92±4,95$^{###,+++}$

Примечание – уровень статистической значимости: $^{***}p < 0,001$, $^{**}p < 0,01$, $^{*}p < 0,05$ – при сравнении низкого и среднего уровней физиологической концентрации sCD23; $^{###}p < 0,001$, $^{##}p < 0,01$, $^{#}p < 0,05$ – низкого и высокого уровней физиологической концентрации sCD23, $^{+++}p < 0,001$, $^{++}p < 0,01$, $^{+}p < 0,05$ – среднего и высокого уровней физиологической концентрации sCD23.

Таблица 56 – Средняя концентрация иммуноглобулинов при низком, среднем, высоком физиологическом уровне sCD25 у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, M±m

Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n = 569)			Мурманская область (n = 396)			Арх. Шпицберген (n = 103)		
	Уровни физиологической концентрации sCD25								
	Низкий n = 186	Средний n = 188	Высокий n = 195	Низкий n = 128	Средний n = 132	Высокий n = 136	Низкий n = 32	Средний n = 34	Высокий n = 37
sCD25, нг/мл	1,99±0,05	2,90±0,03***	4,42±0,07$^{###, +++}$	2,43±0,11	`3,43±0,07***	4,71±,0,09$^{###, +++}$	6,40±0,07	7,51±0,07**	8,94±0,17$^{##, ++}$
IgA, г/л	1,53±0,50	1,65±0,62	3,88±0,72$^{###,+++}$	1,90±0,66	3,61±0,89***	7,56±0,77$^{###,+++}$	1,28±0,42	1,35±0,37	1,48±0,40
IgM, г/л	2,94±0,22	3,09±0,22	3,01±0,18	2,17±0,41	3,89±0,66*	4,61±0,59$^{###}$	1,52±0,62	1,60±0,60	1,69±0,71
IgG, г/л	9,30±1,81	10,34±1,85	10,49±2,05	1,70±0,46	3,16±0,75**	4,35±0,79$^{###}$	6,45±0,56	6,79±0,60	6,80±0,58
IgE, МЕ/мл	16,53±7,39	54,93±6,98***	65,06±9,71$^{###}$	82,94±16,09	32,55±6,02***	17,67±2,55$^{###,+++}$	92,79±16,35	33,20±6,42***	23,47±8,26$^{###}$

Примечание – уровень статистической значимости: $^{***}p < 0,001$, $^{**}p < 0,01$, $^{*}p < 0,05$ – при сравнении низкого и среднего уровней физиологической концентрации sCD25; $^{###}p < 0,001$, $^{##}p < 0,01$, $^{#}p < 0,05$ – низкого и высокого уровней физиологической концентрации sCD25, $^{+++}p < 0,001$, $^{++}p < 0,01$, $^{+}p < 0,05$ – среднего и высокого уровней физиологической концентрации sCD25.

Таблица 57 – Средняя концентрация иммуноглобулинов при низком, среднем, высоком физиологическом уровне sCD16 у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, M ± m

Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n = 613)			Мурманская область (n = 389)			Арх. Шпицберген (n = 105)		
	Уровни физиологической концентрации sCD16								
	Низкий n = 198	Средний n = 200	Высокий n = 215	Низкий n = 125	Средний n = 126	Высокий n = 138	Низкий n = 30	Средний n = 32	Высокий n = 43
sCD16, нг/мл	0,56±0,02	1,08±0,01***	1,75±0,02$^{###, +++}$	0,38±0,01	`1,59±0,05***	8,24±,0,09$^{###, +++}$	1,56±0,39	6,69±0,19**	10,65±0,33$^{###, +++}$
IgA, г/л	1,30±0,42	1,58±0,60	1,68±0,36	3,82±0,27	5,47±0,48***	7,56±0,77$^{###,+}$	1,56±0,45	1,40±0,40	1,52±0,47
IgM, г/л	2,63±0,23	2,86±0,17	2,97±0,15	3,93±0,64	4,65±0,58	4,95±0,56$^{#}$	1,34±0,58	1,50±0,62	1,48±0,67
IgG, г/л	15,03±1,36	15,17±1,42	15,86±1,52	3,71±0,55	4,36±0,61	4,97±0,56$^{#}$	6,28±0,48	6,43±0,56	6,75±0,60
IgE, МЕ/мл	30,28±4,30	47,50±9,95*	75,91±8,33$^{###,++}$	100,65±11,29	47,49±7,06***	39,17±5,14$^{###}$	43,40±9,43	33,62±7,65	17,54±4,89$^{###,+++}$

Примечание – уровень статистической значимости: $^{***}p < 0,001$, $^{**}p < 0,01$, $^{*}p < 0,05$ – при сравнении низкого и среднего уровней физиологической концентрации sCD16; $^{###}p < 0,001$, $^{##}p < 0,01$, $^{#}p < 0,05$ – низкого и высокого уровней физиологической концентрации sCD16, $^{+++}p < 0,001$, $^{++}p < 0,01$, $^{+}p < 0,05$ – среднего и высокого уровней физиологической концентрации sCD16.

Таблица 58 – Средняя концентрация иммуноглобулинов при низком, среднем, высоком физиологическом уровне sCD56 у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской областях и на арх. Шпицберген, M ± m

Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n = 648)			Мурманская область (n = 371)			Арх. Шпицберген (n = 97)		
	Уровни физиологической концентрации sCD56								
	Низкий n = 210	Средний n = 215	Высокий n = 223	Низкий n = 120	Средний n = 121	Высокий n = 130	Низкий n = 32	Средний n = 32	Высокий n = 33
sCD56, нг/мл	16,54±0,45	21,46±0,09**	24,54±0,11$^{##,++}$	13,81±0,19	`16,26±0,26**	26,32±,0,25$^{###, +++}$	14,36±0,35	25,99±1,21**	38,33±0,87$^{###, ++}$
IgA, г/л	1,42±0,40	1,67±0,55	1,75±0,45	4,19±0,60	5,95±0,49***	8,46±0,78$^{###,+}$	1,25±0,38	1,38±0,45	1,50±0,42
IgM, г/л	1,40±0,17	1,77±0,19	1,86±0,15$^{#}$	1,93±0,59	2,84±0,39*	4,64±0,62$^{###.+}$	1,37±0,55	1,45±0,60	1,51±0,70
IgG, г/л	17,55±1,60	17,59±0,58	17,79±1,18	2,36±0,62	2,74±0,70	5,18±0,73$^{###.++}$	6,10±0,55	6,25±0,52	6,42±0,64
IgE, МЕ/мл	22,51±5,28	45,96±7,80***	93,15±8,33$^{###,+++}$	112,06±14,47	39,73±7,09***	29,30±5,79$^{###}$	84,39±16,79	38,37±6,34***	21,89±5,84$^{###,+}$

Примечание – уровень статистической значимости: $^{***}p < 0,001$, $^{**}p < 0,01$, $^{*}p < 0,05$ – при сравнении низкого и среднего уровней физиологической концентрации sCD56; $^{###}p < 0,001$, $^{##}p < 0,01$, $^{#}p < 0,05$ – низкого и высокого уровней физиологической концентрации sCD56, $^{+++}p < 0,001$, $^{++}p < 0,01$, $^{+}p < 0,05$ – среднего и высокого уровней физиологической концентрации sCD56.

Таблица 59 – Средняя концентрация иммуноглобулинов при низком, среднем, высоком физиологическом уровне sApo-1/Fas у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, M ± m

Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n = 672)			Мурманская область (n = 423)			Арх. Шпицберген (n = 116)		
	Уровни физиологической концентрации sApo-1/Fas								
	Низкий n = 218	Средний n = 220	Высокий n = 234	Низкий n = 130	Средний n = 145	Высокий n = 148	Низкий n = 35	Средний n = 37	Высокий n = 44
sApo-1/Fas, нг/мл	0,031±0,001	0,043±0,001***	0,072±0,002$^{###, +++}$	0,046±0,001	`0,061±0,001***	0,067±0,001$^{###, +++}$	0,017±0,002	0,047±0,001***	0,083±0,003$^{###, +++}$
IgA, г/л	1,25±0,35	1,37±0,56	1,45±0,50	5,05±0,65	5,28±0,56	7,22±0,69$^{##,+}$	1,32±0,40	1,40±0,49	1,48±0,47
IgM, г/л	3,04±0,14	3,24±0,19	3,37±0,25	2,08±0,35	2,96±0,47*	4,35±0,50$^{###.+}$	1,40±0,59	1,44±0,62	1,52±0,72
IgG, г/л	9,15±1,15	10,41±1,08	11,65±1,10	1,85±0,54	2,09±0,58	6,47±0,63$^{###.+++}$	6,02±0,57	6,32±0,60	6,54±0,70
IgE, МЕ/мл	26,13±5,78	35,85±6,01	127,20±7,48$^{###,+++}$	105,55±19,53	79,30±8,92	31,65±6,13$^{###,+++}$	76,45±9,65	45,11±4,85***	13,87±4,84$^{###,+++}$

Примечание – уровень статистической значимости: $^{***}p < 0,001$, $^{**}p < 0,01$, $^{*}p < 0,05$ – при сравнении низкого и среднего уровней физиологической концентрации sApo-1/Fas; $^{###}p < 0,001$, $^{##}p < 0,01$, $^{#}p < 0,05$ – низкого и высокого уровней физиологической концентрации sApo-1/Fas, $^{+++}p < 0,001$, $^{++}p < 0,01$, $^{+}p < 0,05$ – среднего и высокого уровней физиологической концентрации sApo-1/Fas.

Таблица 60 – Средняя концентрация иммуноглобулинов при низком, среднем, высоком физиологическом уровне sFasL у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, M ± m

Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n = 662)			Мурманская область (n = 409)			Арх. Шпицберген (n = 107)		
	Уровни физиологической концентрации sFasL								
	Низкий n = 210	Средний n = 227	Высокий n = 225	Низкий n = 130	Средний n = 144	Высокий n = 135	Низкий n = 35	Средний n = 37	Высокий n = 35
sFasL, нг/мл	0,038±0,002	0,081±0,001***	0,132±0,004$^{###, +++}$	0,081±0,006	`0,163±0,003***	0,243±0,003$^{###, +++}$	0,175±0,017	0,269±0,004***	0,338±0,003$^{###, +++}$
IgA, г/л	1,27±0,18	1,25±0,19	1,33±0,10	1,84±0,15	2,08±0,27	7,94±0,60$^{##,+}$	1,28±0,35	1,30±0,44	1,38±0,50
IgM, г/л	2,97±0,20	3,20±0,26	3,23±0,17	2,02±0,40	3,24±0,46*	3,54±0,50$^{#}$	1,42±0,60	1,50±0,67	1,55±0,73
IgG, г/л	9,44±1,35	11,87±1,09	12,84±1,94	2,05±0,58	2,53±0,68	6,65±0,51$^{###.+++}$	6,12±0,50	6,22±0,58	6,43±0,67
IgE, МЕ/мл	20,21±4,88	39,91±5,44***	43,59±5,70$^{###}$	92,54±20,38	64,84±13,72*	35,05±4,19$^{###,++}$	53,19±6,92	33,62±6,44*	20,92±5,14$^{###,+}$

Примечание – уровень статистической значимости: $^{***}p < 0,001$, $^{**}p < 0,01$, $^{*}p < 0,05$ – при сравнении низкого и среднего уровней физиологической концентрации sFasL; $^{###}p < 0,001$, $^{##}p < 0,01$, $^{#}p < 0,05$ – низкого и высокого уровней физиологической концентрации sFasL; $^{+++}p < 0,001$, $^{++}p < 0,01$, $^{+}p < 0,05$ – среднего и высокого уровней физиологической концентрации sFasL.

У жителей арх. Шпицберген установлено, что при увеличении концентрации сывороточных рецепторов лимфоцитов в физиологических пределах не происходит изменения концентрации иммуноглобулинов классов A, M, G (табл. 52-60), однако уровни IgE резко снижаются (коэффициенты убыли – 56,05 – -81,85 %, r = -0,52-0,75, p < 0,01-0,001).

Таблица 61 – Коэффициенты прироста (убыли) концентраций иммуноглобулинов в зависимости от уровней сывороточных рецепторов лимфоцитов у жителей Архангельской, Мурманской обл. и арх. Шпицберген, %

Территория	sCD71		sCD54	sCD62L	sCD23	sCD25	sCD16	sCD56	sApo-1/Fas	sFasL
IgA										
Архангельская область	ж.	м.	8,40	11,11	15,38	153,59	29,23	23,24	16,00	4,72
	-4,02	-3,83								
Мурманская область	212,76		369,06	359,36	297,89	297,89	97,91	101,91	42,97	331,52
Арх. Шпицберген	8,00		17,54	8,33	8,00	15,63	-2,56	20,00	12,12	7,81
IgM										
Архангельская область	ж.	м.	8,58	9,90	-3,21	2,38	12,93	32,86	10,86	8,75
	-12,76	3,87								
Мурманская область	177,36		48,07	103,33	42,58	112,44	25,94	140,41	55,36	75,24
Арх. Шпицберген	-9,28		22,83	12,88	8,46	11,18	10,45	10,22	8,57	9,15
IgG										
Архангельская область	ж.	м.	20,92	7,03	-6,37	12,67	5,52	1,36	27,32	36,02
	18,03	-8,89								
Мурманская область	87,89		636,58	151,28	78,44	155,87	33,96	119,49	249,73	224,39
Арх. Шпицберген	-5,59		15,73	4,78	1,94	5,42	-0,73	5,24	8,63	5,07
IgE										
Архангельская область	ж.	м.	218,64	291,17	109,01	293,59	150,69	313,82	386,80	115,69
	-6,17	20,13								
Мурманская область	-71,85		-74,13	-59,21	-64,83	-78,69	-61,08	-73,85	-70,01	-62,12
Арх. Шпицберген	-69,31		-69,42	-74,01	-56,05	-74,70	-59,58	-74,06	-81,86	-60,64

Обобщение. Активизация реагинового механизма усиливает физиологические реакции с участием вазомоторных аминов базофилов, сильнейшего цитотоксического потенциала эозинофилов и повышения эффективности везикулярного транспорта (Shamji M.H. et al., 2021; Limberg M.M. et al., 2023), которые резко увеличивают цитотоксический эффект (Mitre E.,

Tayor R.T., 2004). При этом возникает вопрос, почему выявляется взаимосвязь изменения концентрации IgE с внеклеточными рецепторами, а в отношении других классов иммуноглобулинов данной закономерности не выявлено. Возможно, данная способность реагинов объясняется тем, что IgE, как класс иммуноглобулинов, является наиболее чувствительным, распознавая даже конформационные особенности белка, реагируя с очень малыми его концентрациями (Barbee R.A. et al., 1981).

Единственное отличие IgE от антител других классов заключается в том, что они способны распознавать конформационные эпитопы, тогда как все остальные антитела распознают только линейные эпитопы белков (Chua K.Y. et al., 1991; Greene W.K. et al., 1991; Schramm G. et al., 2001; Takagi K. et al., 2005; Bogh K.L. et al., 2014). В литературе известен факт регистрации снижения концентрации IgE путем связывания mCD23 и IgE-содержащих иммунных комплексов (Kisselgof A.B., Oettgen H.C., 1998).

Мы считаем, что именно эти свойства объясняют снижение концентрации IgE при повышении концентрации сывороточных рецепторов лимфоцитов у жителей Мурманской обл. и арх. Шпицберген, что свидетельствует об адаптационно-компенсаторных процессах у жителей арктических территорий, и увеличение уровней IgE у жителей Архангельской обл., что позволяет судить об адаптационном процессе.

Иммуноглобулины, кроме распознавания экзогенных и эндогенных антигенов, участвуют в поддержании гомеостаза в организме. Стимуляция синтеза антител обусловлена потребностью в связывании субстрата или компонента, обладающего антигенной активностью, при увеличении содержания во внутрисосудистой среде для элиминации, транспорта или блокады активности. Иммуноглобулины связывают транспортные формы метаболитов, продукты обмена, продукты жизнедеятельности, продукты клеточного распада, ферменты, токсины и гормоны. Недостаточность утилизации и выведения из организма различных продуктов жизнедеятельности является патогенетическим фактором

большинства социально значимых болезней. Значительное напряжение транспортного обеспечения и недостаточность утилизации продуктов обмена возникает в результате высокого напряжения регуляции метаболических процессов при действии комплекса неблагоприятных климатических условий (Пашинская К.О. с соавт., 2023). Иммуноглобулины связывают антигены функционально неактивных и апоптотических клеток, окисленные эпитопы липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), функционально неактивные белки плазмы крови, что определяет их роль в физиологическом клиренсе для поддержания гомеостаза биологических жидкостей организма (Зиганшина с соавт., 2013) и адаптивной иммунной защиты (Глазанова Т.В. с соавт., 2022).

3.10 Особенности взаимосвязи концентраций сывороточных рецепторов лимфоцитов и циркулирующих иммунных комплексов у жителей Архангельской, Мурманской областей и арх. Шпицберген

Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) – это комплексы антиген-антитело, формирующиеся при нейтрализации экзо- и эндогенных антигенов, способные влиять на функции Т- и В-лимфоцитов, макрофагов и участвовать в регуляции иммунного ответа по типу обратной связи. ЦИК образуются в норме, и их формирование является мощным механизмом поддержания гомеостаза. Возникает вопрос о взаимосвязи концентраций свободных молекул, с одной стороны, и концентрации ЦИК, с другой. В таблицах 62-66 представлены данные о средних концентрациях циркулирующих иммунных комплексов при низком, среднем и высоком физиологических уровнях сывороточных рецепторов лимфоцитов у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и арх. Шпицберген. Установлено, что у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, повышение концентрации всех изучаемых в работе сывороточных рецепторов лимфоцитов в физиологических пределах колебаний ассоциировано с увеличением концентрации циркулирующих иммунных комплексов в составе с IgA, IgM, IgG ($r = 0,79\text{-}0,92$, $p = 0,0010\text{-}0,0015$).

Таблица 62 – Средняя концентрация циркулирующих иммунных комплексов при низком, среднем, высоком физиологическом уровне сывороточного рецептора к трансферрину у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, M ± m

Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n = 558)				Мурманская область (n = 402)			Арх. Шпицберген (n = 89)		
	Уровни физиологической концентрации sCD71									
	пол	Низкий n = 186	Средний n = 186	Высокий n = 186	Низкий n = 134	Средний n = 134	Высокий n = 134	Низкий n = 30	Средний n = 29	Высокий n = 29
Сывороточный рецептор к трансферрину sCD71, нг/мл	ж.	368,61±6,57	683,61±23,79 ***	1346,24±20,99 ###, +++	1083,95±22,98	1550,13±10,52 ***	1880,22±12,03 ###, +++	1677,85±29,47	2358,58±76,67 ***	6247,31±347,86 ###, +++
	м.	383,53±9,75	689,25±22,76 ***	1325,02±23,79 ###, +++						
ЦИК IgA, г/л	ж.	2,03±0,35	2,83±0,40*	3,50±0,39##,+	2,29±0,55	5,42±0,71**	6,11±0,53###	3,26±0,46	3,96±0,51	4,78±0,56##
	м.	3,03±0,31	4,12±0,42*	6,24±0,39###, ++						
ЦИК IgM, г/л	ж.	3,08±0,30	3,87±0,43*	4,78±0,59##,+	4,01±0,62	4,75±0,57	5,38±0,60##	4,78±0,50	5,89±0,55	6,98±0,65##,+
	м.	3,28±0,38	4,25±0,45*	6,55±0,47###,++						
ЦИК IgG, г/л	ж.	6,02±0,49	7,65±0,53**	8,33±0,58##	5,28±0,60	6,69±0,68*	8,85±0,71###,+	6,12±0,43	7,23±0,66	8,78±0,75##,+
	м.	5,33±0,35	6,65±0,56*	8,25±0,62##,+						

Примечание – уровень статистической значимости: ***p<0,001, **p<0,01, *p<0,05 - значимость различий при сравнении низкого и среднего уровней физиологической концентрации sCD71; ###p<0,001, ##p<0,01, #p<0,05 – значимость различий при сравнении низкого и высокого уровней физиологической концентрации sCD71, +++p<0,001, ++p<0,01, +p<0,05 - значимость различий при сравнении среднего и высокого уровней физиологической концентрации sCD71.

Таблица 63 – Средние концентрации циркулирующих иммунных комплексов при низком, среднем, высоком физиологических уровнях свободных молекул адгезии sCD54 и sCD62L у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, M ± m

Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n = 545)			Мурманская область (n = 393)			Арх. Шпицберген (n = 92)		
	Уровни физиологической концентрации sCD54								
	Низкий n = 180	Средний n = 183	Высокий n = 182	Низкий n = 131	Средний n = 131	Высокий n = 131	Низкий n = 30	Средний n = 30	Высокий n = 32
sCD54, нг/мл	115,73±5,06	153,79±1,25***	214,64±4,57$^{###, +++}$	168,99±4,05	223,54±2,34***	339,05±10,94$^{###, +++}$	52,28±4,28	207,78±16,22***	391,73±8,92$^{###, +++}$
ЦИК IgA, г/л	2,84±0,56	3,44±0,62	5,24±0,65$^{###,++}$	2,06±0,47	3,33±0,50**	5,26±0,55$^{###,++}$	3,42±0,49	4,04±0,44*	5,29±0,52$^{###, ++}$
ЦИК IgM, г/л	3,25±0,43	4,97±0,52**	6,41±0,64$^{###,+}$	3,02±0,50	4,84±0,57*	6,42±0,62$^{###,+}$	4,35±0,46	6,34±0,58*	7,88±0,66$^{###,+}$
ЦИК IgG, г/л	5,36±0,40	6,32±0,55*	8,52±0,59$^{###,++}$	4,65±0,49	7,98±0,60***	9,38±0,57$^{###}$	6,19±0,67	7,96±0,73*	9,59±0,75$^{##,+}$
Уровни физиологической концентрации sCD62L									
Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n = 631)			Мурманская область (n = 362)			Арх. Шпицберген (n = 110)		
	Низкий n = 210	Средний n = 211	Высокий n = 210	Низкий n = 120	Средний n = 121	Высокий n = 121	Низкий n = 35	Средний n = 39	Высокий n = 36
sCD62L, нг/мл	2,56±0,55	6,12±0,40***	10,25±0,35$^{###, +++}$	6,16±0,41	11,63±0,30***	18,18±0,34$^{###, +++}$	10,67±0,78	15,98±0,55**	21,48±0,49$^{###, ++}$
ЦИК IgA, г/л	2,35±0,52	3,35±0,60*	5,12±0,62$^{###,++}$	2,40±0,41	3,45±0,52*	5,30±0,50$^{###,+}$	3,02±0,45	4,15±0,32*	5,45±0,55$^{###, +}$
ЦИК IgM, г/л	3,12±0,45	4,56±0,52*	6,25±0,60$^{###,+}$	3,10±0,60	4,98±0,57*	5,60±0,65$^{###}$	4,12±0,35	6,45±0,60*	7,75±0,62$^{###,+}$
ЦИК IgG, г/л	5,23±0,42	6,45±0,58*	7,98±0,52$^{##,++}$	2,85±0,45	4,74±0,54***	8,26±0,60$^{###,+++}$	5,65±0,55	7,45±0,62**	9,42±0,70$^{###,++}$

Примечание – уровень статистической значимости: $^{***}p<0,001$, $^{**}p<0,01$, $^{*}p<0,05$ – значимость различий при сравнении низкого и среднего уровней физиологической концентрации sCD54, sCD62L; $^{###}p<0,001$, $^{##}p<0,01$, $^{#}p<0,05$ – значимость различий при сравнении низкого и высокого уровней физиологической концентрации sCD54, sCD62L; $^{+++}p<0,001$, $^{++}p<0,01$, $^{+}p<0,05$ – значимость различий при сравнении среднего и высокого уровней физиологической концентрации sCD54, sCD62L.

Таблица 64 – Средние концентрации циркулирующих иммунных комплексов при низком, среднем, высоком физиологических уровнях sCD23 и sCD25 у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, M ± m

Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n = 563)			Мурманская область (n = 346)			Арх. Шпицберген (n = 92)		
	Уровни физиологической концентрации sCD23								
	Низкий n = 186	Средний n = 188	Высокий n = 189	Низкий n = 79	Средний n = 105	Высокий n = 162	Низкий n = 27	Средний n = 29	Высокий n = 36
sCD23, нг/мл	7,51±0,32	$22,02±0,60^{***}$	$41,28±1,01^{###, +++}$	66,21±2,17	$`138,81±2,86^{***}$	$201,66±1,93^{###, ++}$	125,288±1,33	$160,23±3,23^{***}$	$189,65±5,17^{###, +++}$
ЦИК IgA, г/л	2,11±0,49	$3,28±0,59^{*}$	$5,15±0,64^{###,++}$	3,27±0,50	$4,56±0,55^{*}$	$5,38±0,45^{###}$	3,70±0,48	4,20±0,50	$5,35±0,49^{##, +}$
ЦИК IgM, г/л	2,25±0,40	$3,71±0,36^{*}$	$5,34±0,52^{###,+}$	3,86±0,52	$6,30±0,59^{**}$	$7,53±0,58^{###,+}$	5,03±0,42	$6,63±0,59^{*}$	$8,14±0,66^{###,+}$
ЦИК IgG, г/л	3,50±0,59	$6,31±0,68^{***}$	$7,72±0,57^{###,+}$	4,05±0,49	$7,68±0,55^{***}$	$9,01±0,60^{###,+}$	5,11±0,47	$6,89±0,56^{**}$	$9,57±0,60^{###,++}$
Уровни физиологической концентрации sCD25									
Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n = 569)			Мурманская область (n = 396)			Арх. Шпицберген (n = 103)		
	Низкий n = 186	Средний n = 188	Высокий n = 195	Низкий n = 128	Средний n = 132	Высокий n = 136	Низкий n = 32	Средний n = 34	Высокий n = 37
sCD25, нг/мл	1,99±0,05	$2,90±0,03^{***}$	$4,42±0,07^{###, +++}$	2,43±0,11	$`3,43±0,07^{***}$	$4,71±,0,09^{###, +++}$	6,40±0,07	$7,51±0,07^{**}$	$8,94±0,17^{##, ++}$
ЦИК IgA, г/л	2,19±0,52	$4,42±0,45^{***}$	$5,43±0,52^{###,+}$	3,23±0,41	$5,75±0,56^{***}$	$6,41±0,48^{###}$	2,75±0,53	3,59±0,34	$4,70±0,42^{##, +}$
ЦИК IgM, г/л	2,24±0,37	$3,40±0,40^{*}$	$4,88±0,43^{###,+}$	3,38±0,49	$6,66±0,58^{***}$	$7,98±0,65^{###,+}$	5,23±0,40	$6,55±0,54^{**}$	$7,63±0,72^{###,+}$
ЦИК IgG, г/л	3,34±0,54	$6,72±0,62^{***}$	$7,89±0,60^{###,+}$	3,85±0,51	4,57±0,55	$7,05±0,63^{###,++}$	5,19±0,52	$7,01±0,60^{**}$	$9,44±0,57^{###,++}$

Примечание – уровень статистической значимости: $^{***}p<0,001$, $^{**}p<0,01$, $^{*}p<0,05$ – значимость различий при сравнении низкого и среднего уровней физиологической концентрации sCD23, sCD25; $^{###}p<0,001$, $^{##}p<0,01$, $^{#}p<0,05$ – значимость различий при сравнении низкого и высокого уровней физиологической концентрации sCD23, sCD25;$^{+++}p<0,001$, $^{++}p<0,01$, $^{+}p<0,05$ – значимость различий при сравнении среднего и высокого уровней физиологической концентрации sCD23, sCD25.

Таблица 65 – Средние концентрации циркулирующих иммунных комплексов при низком, среднем, высоком физиологических уровнях sCD16 и sCD56 у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, M ± m

Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n = 613)			Мурманская область (n = 389)			Арх. Шпицберген (n = 105)		
	Уровни физиологической концентрации sCD16								
	Низкий n = 198	Средний n = 200	Высокий n = 215	Низкий n = 125	Средний n = 126	Высокий n = 138	Низкий n = 30	Средний n = 32	Высокий n = 43
sCD16, нг/мл	0,56±0,02	1,08±0,01***	1,75±0,02$^{\#\#\#,\ +++}$	0,38±0,01	`1,59±0,05***	8,24±,0,09$^{\#\#\#,\ +++}$	1,56±0,39	6,69±0,19**	10,65±0,33$^{\#\#\#,\ +++}$
ЦИК IgA, г/л	2,22±0,55	3,07±0,39*	4,15±0,55$^{\#\#\#,++}$	2,95±0,49	4,35±0,48*	5,18±0,35$^{\#\#\#}$	3,72±0,37	4,14±0,50	5,70±0,48$^{\#\#,\ +}$
ЦИК IgM, г/л	2,25±0,43	3,27±0,33*	4,04±0,45$^{\#\#\#,+}$	3,80±0,50	4,55±0,60	5,80±0,62$^{\#\#,+}$	5,33±0,45	6,71±0,51*	7,83±0,61$^{\#\#,+}$
ЦИК IgG, г/л	3,51±0,37	6,91±0,53***	7,89±0,57$^{\#\#\#,+}$	3,95±0,47	6,80±0,57**	7,98±0,62$^{\#\#\#,+}$	5,24±0,52	6,69±0,54*	9,56±0,55$^{\#\#\#,++}$
Уровни физиологической концентрации sCD56									
Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n = 648)			Мурманская область (n = 371)			Арх. Шпицберген (n = 97)		
	Низкий n = 210	Средний n = 215	Высокий n = 223	Низкий n = 120	Средний n = 121	Высокий n = 130	Низкий n = 32	Средний n = 32	Высокий n = 33
sCD56, нг/мл	16,54±0,45	21,46±0,09**	24,54±0,11$^{\#\#,++}$	13,81±0,19	`16,26±0,26**	26,32±,0,25$^{\#\#\#,\ +++}$	14,36±0,35	25,99±1,21**	38,33±0,87$^{\#\#\#,\ ++}$
ЦИК IgA, г/л	2,08±0,34	3,20±0,45*	5,05±0,52$^{\#\#\#,++}$	3,70±0,48	4,40±0,50	5,48±0,52$^{\#\#,+}$	3,30±0,41	4,15±0,45	5,30±0,47$^{\#\#,\ +}$
ЦИК IgM, г/л	2,35±0,39	3,59±0,33*	5,46±0,42$^{\#\#\#,++}$	3,41±0,50	5,45±0,53**	6,47±0,60$^{\#\#\#,+}$	5,05±0,44	6,64±0,53*	7,22±0,57$^{\#\#\#}$
ЦИК IgG, г/л	2,78±0,52	4,95±0,56***	7,16±0,58$^{\#\#\#,++}$	3,60±0,52	7,37±0,59***	9,08±0,62$^{\#\#\#,+}$	5,23±0,47	7,02±0,50**	9,98±0,62$^{\#\#\#,++}$

Примечание – уровень статистической значимости: $^{***}p<0,001$, $^{**}p<0,01$, $^{*}p<0,05$ – значимость различий при сравнении низкого и среднего уровней физиологической концентрации sCD16, sCD56; $^{\#\#\#}p<0,001$, $^{\#\#}p<0,01$, $^{\#}p<0,05$ – значимость различий при сравнении низкого и высокого уровней физиологической концентрации sCD16, sCD56; $^{+++}p<0,001$, $^{++}p<0,01$, $^{+}p<0,05$ – значимость различий при сравнении среднего и высокого уровней физиологической концентрации sCD16, sCD56.

Таблица 66 – Средние концентрации циркулирующих иммунных комплексов при низком, среднем, высоком физиологическом уровне sApo-1/Fas у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, M ± m

Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n = 672)			Мурманская область (n = 423)			Арх. Шпицберген (n = 116)		
	Уровни физиологической концентрации sApo-1/Fas								
	Низкий n = 218	Средний n = 220	Высокий n = 234	Низкий n = 130	Средний n = 145	Высокий n = 148	Низкий n = 35	Средний n = 37	Высокий n = 44
sApo-1/Fas, нг/мл	0,031±0,001	0,043±0,001***	0,072±0,002 $^{###, +++}$	0,046±0,001	`0,061±0,001***	0,067±0,001$^{###, +++}$	0,017±0,002	0,047±0,001***	0,083±0,003$^{###, +++}$
ЦИК IgA, г/л	2,49±0,53	3,95±0,61*	4,95±0,41$^{###,+}$	2,95±0,53	4,08±0,52**	5,12±0,47$^{###,+}$	3,53±0,42	4,43±0,36*	5,80±0,40$^{##, +}$
ЦИК IgM, г/л	2,27±0,45	4,10±0,42*	4,70±0,32$^{###,+}$	3,90±0,56	5,55±0,60**	6,24±0,66$^{##}$	5,63±0,55	6,69±0,57*	7,23±0,60$^{##}$
ЦИК IgG, г/л	2,99±0,36	5,75±0,53***	6,55±0,56$^{###}$	4,05±0,50	6,91±0,53**	7,14±0,57$^{###}$	5,21±0,50	6,93±0,62*	9,72±0,49$^{###,++}$
Уровни физиологической концентрации sFasL									
Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n = 662)			Мурманская область (n = 409)			Арх. Шпицберген (n = 107)		
	Низкий n = 210	Средний n = 227	Высокий n = 225	Низкий n = 130	Средний n = 144	Высокий n = 135	Низкий n = 35	Средний n = 37	Высокий n = 35
sFasL, нг/мл	0,038±0,002	0,081±0,001***	0,132±0,004 $^{###, +++}$	0,081±0,006	`0,163±0,003***	0,243±0,003$^{###, +++}$	0,175±0,017	0,269±0,004***	0,338±0,003 $^{###, +++}$
ЦИК IgA, г/л	2,15±0,52	3,80±0,61**	5,30±0,50$^{###,++}$	3,12±0,56	4,43±0,59**	5,57±0,65$^{###}$	3,23±0,30	4,38±0,43*	5,53±0,50$^{##, +}$
ЦИК IgM, г/л	2,33±0,35	4,78±0,46***	5,10±0,51$^{###}$	3,60±0,45	4,15±0,51	5,97±0,65$^{##,+}$	5,64±0,54	6,88±0,60*	7,81±0,63$^{##,+}$
ЦИК IgG, г/л	3,49±0,49	5,18±0,54**	6,10±0,52$^{###,+}$	3,27±0,54	6,69±0,62***	7,50±0,53$^{###}$	5,45±0,57	6,64±0,62*	8,99±0,58$^{###,++}$

Примечание – уровень статистической значимости: $^{***}p<0,001$, $^{**}p<0,01$, $^{*}p<0,05$ – значимость различий при сравнении низкого и среднего уровней физиологической концентрации sApo-1/Fas, sFasL; $^{###}p<0,001$, $^{##}p<0,01$, $^{#}p<0,05$ – значимость различий при сравнении низкого и высокого уровней физиологической концентрации sApo-1/Fas, sFasL; $^{+++}p<0,001$, $^{++}p<0,01$, $^{+}p<0,05$ – значимость различий при сравнении среднего и высокого уровней физиологической концентрации sApo-1/Fas, sFasL.

Обобщение. Образование иммунных комплексов является физиологической реакцией, в которой, кроме специфического связывания антиген-антитело, присутствует и неспецифическое взаимодействие между Fc-структурами. Рецепторы к Fc имеют практически все клетки, они связывают агрегированные Ig или иммунные комплексы. Инициирующее действие комплексов включает активацию компонентов плазмы и фактора Хагемана. Последствиями реакций с участием комплексов являются адгезия комплексов на нейтрофилах, макрофагах, эритроцитах, тромбоцитах, других клетках. При активизации таким путем происходит агломерация клеток с формированием кластеров и розеток. При контакте с кластерами миелоидного ряда происходит освобождение различных протеолитических ферментов и активных форм кислорода (Theofilopoulus A.N., Dixon F.J., 1980; Starikova E.A. et al., 2005), а также кислых гидролаз, катепсинов и коллагеназ (Belchenko D.I., 2013). Лизис клеток, входящих в кластер, осуществляется всеми видами образующих их клеток (Belchenko D.I., Krivosheina E.L., 1999). Способность к формированию различных комплексов является распространенной и общей в биологических системах и касается самых разнообразных по происхождению структур и транспортных комплексов. Белки острой фазы СРБ, САА и апоА циркулируют в крови уже в ассоциации с разными классами липопротеинов (Krug U. et al., 1972). И хотя функциональный смысл таких ассоциаций не всегда и не вполне понятен, ясно одно – формирование комплексов направлено на устранение аномального отклонения в концентрации того или иного компонента внеклеточной среды.

Выявлено, что у жителей, проживающих на северных и арктических территориях, повышение концентрации всех изучаемых в работе сывороточных рецепторов лимфоцитов в физиологических пределах колебаний ассоциировано с увеличением концентрации циркулирующих иммунных комплексов в составе с IgA, IgM, IgG выше физиологических пределов ($r = 0,79\text{-}0,92$, $p = 0,0010\text{-}0,0015$). Таким образом, свободные формы, включенные в состав ЦИК, снижают содержание активного внеклеточного пула рецепторов за счет связывания, т.е.

нейтрализуют их специфическую активность. Кроме того, формирование комплексов направлено на устранение аномального отклонения в концентрации компонентов внеклеточной среды.

Образование ЦИК направлено на удаление из организма генетически чужеродных агентов; в редких случаях ЦИК фиксируются в тканях, вызывая воспалительную реакцию. Уровень ЦИК постоянно контролируется системой фагоцитоза мононуклеаров крови. Известно, что длительная циркуляция в крови ЦИК способствует формированию их отложений в тканях, на базальной мембране мелких сосудов, капилляров и приводящая к нарушению микроциркуляции крови и закупорке сосудов, повреждению и некрозу тканей. Этому способствуют нарушения ламинарного тока крови, провоцирующие адгезию и агрегацию тромбоцитов, высвобождение вазоактивных аминов и повышение сосудистой проницаемости (Константинова Н.А., 1996; Логинов С.И. и соавт., 1999).

Важнейшие биологические свойства циркулирующих иммунных комплексов зависят от их размера – способности активировать комплемент и взаимодействовать с Fc-рецепторами, что, в конечном счете, приводит к безопасному удалению агрегатов системой мононуклеарных фагоцитов. В основном преобладают ЦИК крупных и средних размеров, которые выводятся из организма под действием активированных ими эффекторных систем (Лесник Э.В., Гинда С.С., 2022). Известно, что разные классы иммуноглобулинов формируют различные по свойствам иммунные комплексы.

3.11 Особенности взаимосвязи концентраций сывороточных рецепторов лимфоцитов и фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов у жителей Архангельской, Мурманской областей и арх. Шпицберген

В таблицах 67-71 представлены данные о средних значениях процента активных фагоцитов и фагоцитарного числа при низком, среднем и высоком физиологических уровнях сывороточных рецепторов лимфоцитов у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и арх. Шпицберген.

Таблица 67 – Средние значения процента активных фагоцитов, фагоцитарного числа при низком, среднем, высоком физиологическом уровне сывороточного рецептора к трансферрину у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, M ± m

Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n=558)				Мурманская область (n=402)			Арх. Шпицберген (n=89)		
	Уровни физиологической концентрации sCD71									
	пол	Низкий n=186	Средний n=186	Высокий n=186	Низкий n=134	Средний n=134	Высокий n=134	Низкий n=30	Средний n=29	Высокий n=29
Сывороточный рецептор к трансферрину sCD71, нг/мл	ж.	368,61±6,57	683,61±23,79 **	1346,24±20,99 $^{###, +++}$	1083,95±22,98	1550,13±10,52 ***	1880,22±12,03 $^{###, +++}$	1677,85±29,47	2358,58±76,67 ***	6247,31±347,86 $^{###, +++}$
	м.	383,53±9,75	689,25±22,76 ***	1325,02±23,79 $^{###, +++}$						
Процент активных фагоцитов, %	ж.	50,50±1,61	51,33±1,44	55,02±1,14 $^{#}$	50,50±1,75	55,05±1,21	59,57±1,89$^{##}$	63,95±4,71	71,06±4,23*	75,08±3,67$^{##}$
	м.	49,81±1,22	52,38±1,04	56,17±1,09 $^{#}$						
Фагоцитарное число, шт.	ж.	4,01±0,21	4,52±0,31	4,78±0,25 $^{#}$	4,14±0,21	5,11±0,26**	6,02±0,32$^{###,++}$	7,20±1,39	7,72±0,81	9,20±1,34$^{#,+}$
	м.	4,37±0,34	4,73±0,24	5,35±0,33 $^{##}$						

Примечание – уровень статистической значимости: $^{***}p<0,001$, $^{**}p<0,01$, $^{*}p<0,05$ – значимость различий при сравнении низкого и среднего уровней физиологической концентрации sCD71; $^{###}p<0,001$, $^{##}p<0,01$, $^{#}p<0,05$ – значимость различий при сравнении низкого и высокого уровней физиологической концентрации sCD71, $^{+++}p<0,001$, $^{++}p<0,01$, $^{+}p<0,05$ – значимость различий при сравнении среднего и высокого уровней физиологической концентрации sCD71.

Таблица 68 – Средние значения процента активных фагоцитов, фагоцитарного числа при низком, среднем, высоком физиологических уровнях свободных молекул адгезии sCD54 и sCD62L у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, M ± m

Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n = 545)			Мурманская область (n = 393)			Арх. Шпицберген (n = 92)		
	Уровни физиологической концентрации sCD54								
	Низкий n = 180	Средний n = 183	Высокий n = 182	Низкий n = 131	Средний n = 131	Высокий n = 131	Низкий n = 30	Средний n = 30	Высокий n = 32
sCD54, нг/мл	115,73±5,06	153,79±1,25 ***	214,64±4,57 $^{###, +++}$	168,99±4,05	223,54±2,34 ***	339,05±10,94 $^{###, +++}$	52,28±4,28	207,78±16,22 ***	391,73±8,92 $^{###, +++}$
Процент активных фагоцитов, %	44,36±0,76	49,97±0,56	53,64±0,65 $^{##}$	62,47±1,35	68,05±1,30 *	79,27±1,45 $^{###,+}$	59,93±1,38	69,68±1,96 *	76,83±1,53 $^{##}$
Фагоцитарное число, шт.	5,01±0,46	5,64±0,44	7,40±0,56 $^{##}$	3,94±0,34	4,20±0,42	4,67±0,36 $^{#}$	6,93±0,60	8,21±0,59	9,03±0,78 $^{##,+}$
Уровни физиологической концентрации sCD62L									
Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n = 631)			Мурманская область (n = 362)			Арх. Шпицберген (n = 110)		
	Низкий n = 210	Средний n = 211	Высокий n = 210	Низкий n = 120	Средний n = 121	Высокий n = 121	Низкий n = 35	Средний n = 39	Высокий n = 36
sCD62L, нг/мл	2,56±0,55	6,12±0,40 ***	10,25±0,35 $^{###, +++}$	6,16±0,41	11,63±0,30 ***	18,18±0,34 $^{###, +++}$	10,67±0,78	15,98±0,55 **	21,48±0,49 $^{###, ++}$
Процент активных фагоцитов, %	45,32±0,68	50,67±0,46 *	56,29±0,49 $^{##, +}$	57,50±0,63	61,10±0,88	66,33±0,43 $^{##}$	56,34±1,24	64,82±1,65 **	74,53±1,29 $^{##, +}$
Фагоцитарное число, шт.	4,89±0,43	5,07±0,38	6,94±0,50 $^{##,++}$	4,67±0,31	4,99±0,23	5,75±0,18 $^{##,+}$	6,47±0,55	7,55±0,40 *	8,78±0,59 $^{##,+}$

Примечание – уровень статистической значимости: $^{***}p<0,001$, $^{**}p<0,01$, $^{*}p<0,05$ – значимость различий при сравнении низкого и среднего уровней физиологической концентрации sCD54, sCD62L; $^{###}p<0,001$, $^{##}p<0,01$, $^{#}p<0,05$ – значимость различий при сравнении низкого и высокого уровней физиологической концентрации sCD54, sCD62L; $^{+++}p<0,001$, $^{++}p<0,01$, $^{+}p<0,05$ – значимость различий при сравнении среднего и высокого уровней физиологической концентрации sCD54, sCD62L.

Таблица 69 – Средние значения процента активных фагоцитов, фагоцитарного числа при низком, среднем, высоком физиологических уровнях sCD23 и sCD25 у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, M ± m

Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n = 563)			Мурманская область (n = 346)			Арх. Шпицберген (n = 92)		
	Уровни физиологической концентрации sCD23								
	Низкий n = 186	Средний n = 188	Высокий n = 189	Низкий n = 79	Средний n = 105	Высокий n = 162	Низкий n = 27	Средний n = 29	Высокий n = 36
sCD23, нг/мл	7,51±0,32	22,02±0,60 ***	41,28±1,01 $^{###, +++}$	66,21±2,17	138,81±2,86 ***	201,66±1,93 $^{###, ++}$	125,288±1,33	160,23±3,23 ***	189,65±5,17 $^{###, +++}$
Процент активных фагоцитов, %	48,48±0,70	51,02±0,66	59,07±0,73 $^{##, +}$	50,05±0,38	57,10±0,65 **	60,42±0,70 $^{##}$	65,50±1,23	70,29±1,39 *	74,91±1,35 $^{##, +}$
Фагоцитарное число, шт.	4,05±0,31	4,63±0,20 *	4,88±0,26 $^{##}$	4,97±0,38	5,15±0,25	5,64±0,30 $^{##,+}$	6,42±0,67	8,71±0,55 **	9,86±0,77 $^{###,+}$
Уровни физиологической концентрации sCD25									
Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n = 569)			Мурманская область (n = 396)			Арх. Шпицберген (n = 103)		
	Низкий n = 186	Средний n = 188	Высокий n = 195	Низкий n = 128	Средний n = 132	Высокий n = 136	Низкий n = 32	Средний n = 34	Высокий n = 37
sCD25, нг/мл	1,99±0,05	2,90±0,03 ***	4,42±0,07 $^{###, +++}$	2,43±0,11	3,43±0,07 ***	4,71±,0,09 $^{###, +++}$	6,40±0,07	7,51±0,07 **	8,94±0,17 $^{##, ++}$
Процент активных фагоцитов, %	50,09±0,77	53,21±0,74	59,88±0,86 $^{##, +}$	49,67±0,75	52,50±0,68	57,50±0,45 $^{##,+}$	60,75±1,66	73,05±1,43 **	76,72±1,39 $^{##}$
Фагоцитарное число, шт.	4,08±0,31	5,01±0,32 **	5,35±0,26 $^{##}$	5,50±0,42	6,40±0,44 *	6,67±0,33 $^{##}$	5,50±0,39	7,65±0,45 *	10,25±0,44 $^{###,++}$

Примечание – уровень статистической значимости: $^{***}p<0,001$, $^{**}p<0,01$, $^{*}p<0,05$ – значимость различий при сравнении низкого и среднего уровней физиологической концентрации sCD23, sCD25; $^{###}p<0,001$, $^{##}p<0,01$, $^{#}p<0,05$ – значимость различий при сравнении низкого и высокого уровней физиологической концентрации sCD23, sCD25; $^{+++}p<0,001$, $^{++}p<0,01$, $^{+}p<0,05$ – значимость различий при сравнении среднего и высокого уровней физиологической концентрации sCD23, sCD25.

Таблица 70 – Средние значения процента активных фагоцитов, фагоцитарного числа при низком, среднем, высоком физиологических уровнях sCD16 и sCD56 у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, M ± m

Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n = 613)			Мурманская область (n = 389)			Арх. Шпицберген (n = 105)		
	Уровни физиологической концентрации sCD16								
	Низкий n = 198	Средний n = 200	Высокий n = 215	Низкий n = 125	Средний n = 126	Высокий n = 138	Низкий n = 30	Средний n = 32	Высокий n = 43
sCD16, нг/мл	0,56±0,02	1,08±0,01***	1,75±0,02 $^{###, +++}$	0,38±0,01	1,59±0,05***	8,24±,0,09 $^{###, +++}$	1,56±0,39	6,69±0,19**	10,65±0,33$^{###, +++}$
Процент активных фагоцитов, %	47,78±0,69	50,57±0,58	56,91±0,77$^{##, +}$	53,80±0,73	55,52±0,70	62,75±0,76$^{##,+}$	64,36±1,36	66,88±1,20	76,59±1,42$^{##, +}$
Фагоцитарное число, шт.	4,16±0,29	4,78±0,20*	4,94±0,27$^{##}$	4,96±0,28	5,05±0,30	5,42±0,28$^{#,+}$	7,64±0,73	9,01±0,65**	10,06±0,77$^{##,+}$
Уровни физиологической концентрации sCD56									
Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n = 648)			Мурманская область (n = 371)			Арх. Шпицберген (n = 97)		
	Низкий n = 210	Средний n = 215	Высокий n = 223	Низкий n = 120	Средний n = 121	Высокий n = 130	Низкий n = 32	Средний n = 32	Высокий n = 33
sCD56, нг/мл	16,54±0,45	21,46±0,09**	24,54±0,11 $^{##,++}$	13,81±0,19	`16,26±0,26**	26,32±,0,25 $^{###, +++}$	14,36±0,35	25,99±1,21**	38,33±0,87$^{###, ++}$
Процент активных фагоцитов, %	42,15±0,71	49,64±0,75*	52,62±0,78 $^{##}$	52,50±0,39	57,94±0,45*	64,50±0,55 $^{##,+}$	66,50±1,33	71,19±1,35	75,56±1,23$^{##}$
Фагоцитарное число, шт.	4,50±0,35	5,28±0,33*	5,93±0,28 $^{##,+}$	5,33±0,27	5,44±0,20	5,83±0,29 $^{#,+}$	4,50±0,70	6,02±0,78*	7,81±0,75$^{###,+}$

Примечание – уровень статистической значимости: $^{***}p<0,001$, $^{**}p<0,01$, $^{*}p<0,05$ – значимость различий при сравнении низкого и среднего уровней физиологической концентрации sCD16, sCD56; $^{###}p<0,001$, $^{##}p<0,01$, $^{#}p<0,05$ – значимость различий при сравнении низкого и высокого уровней физиологической концентрации sCD16, sCD56; $^{+++}p<0,001$, $^{++}p<0,01$, $^{+}p<0,05$ – значимость различий при сравнении среднего и высокого уровней физиологической концентрации sCD16, sCD56.

Таблица 71 – Средние значения процента активных фагоцитов, фагоцитарного числа при низком, среднем, высоком физиологическом уровне sApo-1/Fas у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, M ± m

Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n = 672)			Мурманская область (n = 423)			Арх. Шпицберген (n = 116)		
	Уровни физиологической концентрации sApo-1/Fas								
	Низкий n = 218	Средний n = 220	Высокий n = 234	Низкий n = 130	Средний n = 145	Высокий n = 148	Низкий n = 35	Средний n = 37	Высокий n = 44
sApo-1/Fas, нг/мл	0,031±0,001	0,043±0,001 ***	0,072±0,002 ###, +++	0,046±0,001	0,061±0,001***	0,067±0,001 ###, +++	0,017±0,002	0,047±0,001***	0,083±0,003###, +++
Процент активных фагоцитов, %	53,20±0,56	55,39±0,64	62,78±0,76 ##, +	48,05±0,82	52,02±0,68	57,68±0,70##,+	64,33±1,25	68,58±1,33	74,48±1,40##, +
Фагоцитарное число, шт.	4,01±0,26	4,44±0,25*	4,96±0,24 ##,+	5,09±0,22	5,50±0,28*	5,88±0,32##	4,43±0,75	5,37±0,57*	9,22±0,70###,++
Уровни физиологической концентрации sFasL									
Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n = 662)			Мурманская область (n = 409)			Арх. Шпицберген (n = 107)		
	Низкий n = 210	Средний n = 227	Высокий n = 225	Низкий n = 130	Средний n = 144	Высокий n = 135	Низкий n = 35	Средний n = 37	Высокий n = 35
sFasL, нг/мл	0,038±0,002	0,081±0,001 ***	0,132±0,004 ###, +++	0,081±0,006	0,163±0,003***	0,243±0,003 ###, +++	0,175±0,017	0,269±0,004***	0,338±0,003###, +++
Процент активных фагоцитов, %	48,87±0,79	57,58±0,55**	58,63±0,70##	50,83±0,58	53,22±0,62	62,43±0,71##,++	65,01±1,35	70,54±1,49	72,50±0,98#
Фагоцитарное число, шт.	4,10±0,32	4,43±0,29	4,78±0,23#	5,02±0,23	5,50±0,28	6,02±0,22##,+	4,05±0,77	5,25±0,67**	9,06±0,59###,+++

Примечание – уровень статистической значимости: ***p<0,001, **p<0,01, *p<0,05 – значимость различий при сравнении низкого и среднего уровней физиологической концентрации sApo-1/Fas, sFasL; ###p<0,001, ##p<0,01, #p<0,05 – значимость различий при сравнении низкого и высокого уровней физиологической концентрации sApo-1/Fas,sFasL; +++p<0,001, ++p<0,01, +p<0,05 – значимость различий при сравнении среднего и высокого уровней физиологической концентрации sApo-1/Fas, sFasL.

Установлено, что у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, повышение концентрации всех изучаемых в работе сывороточных рецепторов лимфоцитов в физиологических пределах колебаний ассоциировано с увеличением процента активных фагоцитирующих нейтрофильных гранулоцитов и интенсивности фагоцитоза по фагоцитарному числу ($r = 0,39\text{-}0,65$, $p < 0,05\text{-}0,01$).

Обобщение. По мнению многих авторов, фагоцитозом начинается и завершается физиологическая реакция (Маянский А.Н., Маянский Д.Н., 1989; Маянский А.Н., 1993; Долгушин И.И., 2001). Фагоциты распознают чужеродные антигены, представляют их антигенактивным клеткам, а в завершении утилизируют продукты деградации (Маянский А.Н., 1993; Modlin R.L. et al., 1999). В процессе фагоцитоза происходит дегрануляция нейтрофилов с высвобождением лизосомальных ферментов, способных оказывать повреждающее действие в зависимости от фермента (Маянский А.Н., 1993; Иванов К.П., Мельников Н.Н., 2004; Заславская М.И., Маянский А.Н., 2006). Огромное значение отводится нейтрофилам в гуморальном и клеточном механизмах иммунитета, которое определяется митогенным действием их протеолитических ферментов, стимуляцией синтеза ДНК в В-лимфоцитах, ферментативным отщеплением от иммуноглобулина М фрагмента хемотоксического для лимфоцитов (Маянский А.Н., 1989; Долгушин И.И., 2001). Известно, что нейтрофильные лейкоциты могут не только адсорбировать иммуноглобулин, но и осуществлять литические реакции, регулировать продукцию антител, проявлять фунгицидную активность (Gorter A. et al., 1987). Установлено, что у жителей Архангельской, Мурманской обл. и арх. Шпицберген активизация фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов необходима для утилизации и клиренса рецепторов, а также циркулирующих иммунных комплексов. Увеличение интенсивности фагоцитоза в период максимальных физиологических концентраций свободных рецепторов объясняется необходимостью в срочном порядке препятствовать накоплению

балластных субстанций в сыворотке крови. Уничтожение фагоцитирующих микроорганизмов идет по многим метаболическим путям, включая гексомонофосфатный шунт, НАДФ-оксидазу, миелопероксидазу, галогенизацию бактериальной клеточной стенки. Если один из метаболических путей оказывается неэффективным, то захваченные клеткой микроорганизмы могут выживать, пролиферировать во внеклеточном окружении (Маянский А.Н., 2007).

Одной из важных функций нейтрофилов является поглощение и убийство бактерий, усиливающееся при опсонизации возбудителя комплексом «C3b+IgG» или белками острой фазы, а также при активации нейтрофилов цитокинами, продуцируемыми макрофагами и NK-клетками. Нейтрофилы – мощные продуценты цитокинов IL-1, IL-8, IL-12, TNF-α, IFN-α, колониестимулирующего, тромбоцит-активирующего и фактора роста фибробластов (Васильева Г.И. с соавт., 2000).

Таким образом, фагоцитоз, являясь энергозатратным механизмом защиты, используется в исключительных случаях. Гораздо более экономично и выгодно с этих позиций удаление из сыворотки крови и межклеточного пространства свободных рецепторов путем адсорбции с помощью системы комплемента на клеточных мембранах эритроцитов, тромбоцитов, моноцитов, гранулоцитов.

Результаты автора, представленные в главе 3, опубликованы в 8 статьях и 1 монографии:

1. **Самодова, А.В**. Роль шеддинга в активности иммунокомпетентных клеток с реагиновым механизмом защиты / **А.В. Самодова**, Л.К. Добродеева // Физиология человека. – 2012. – Т. 38, № 4. – С. 114–120.

2. Добродеева, Л.К. Взаимосвязи в системе иммунитета / Л.К. Добродеева, **А.В. Самодова,** О.Е. Карякина. – Екатеринбург: РИО УрО РАН, 2014. – 200 с. ISBN 978-5-7691-2405-1.

3. **Самодова, А.В.** Соотношение содержания пула свободных рецепторов молекул адгезии и уровня активности иммунной системы у жителей Мурманской области / **А.В. Самодова**, Л.К. Добродеева // Физиология человека. – 2019. – Т. 45, № 1. – С. 104–112.

4. Пашинская, К.О. Транспортные функции иммуноглобулинов у жителей Европейской территории Арктики Российской Федерации / К.О. Пашинская, А.В. Самодова, Л.К. Добродеева / К.О. Пашинская, **А.В. Самодова**, Л.К. Добродеева // Известия РАН. Серия биологическая. – 2023. – № 5. – С. 537–545. – DOI:10.31857/S1026347022600364.

5. Gubkina, L.V. Distinctive aspects of the immune status of the Kola Saami and Russians living in the Far North / L.V. Gubkina, **A.V. Samodova**, L.K. Dobrodeeva // American Journal of Human Biology. – 2023. – Vol. 36, N. 1. – No. article e23969. – DOI:10.1002/ajhb.23969.

6. Pashinskaya, K.O. Features of the immune system and levels of blood transport components in residents of the arctic of the Russian Federation / K.O. Pashinskaya, **A.V. Samodova**, L.K. Dobrodeeva // American Journal of Human Biology. – 2024. – Vol. 36, N. 10. – No. article e24136. – DOI: 10.1002/ ajhb.24136.

7. **Самодова, А.В**. Взаимосвязь количественных показателей sCD56 и sCD16 с уровнем иммунокомпетентных клеток, цитокинов, циркулирующих иммунных комплексов и циклических нуклеотидов у практически здоровых людей, проживающих на арктической территории / **А.В. Самодова**, Л.К. Добродеева, В.П. Патракеева // Известия Российской академии наук. Серия биологическая. – 2024. – № 6. – С. 773–785. – DOI: 10.31857/S1026347024060107.

8. **Самодова, А.В.** Механизмы регуляторных функций свободных рецепторов иммунокомпетентных клеток в обеспечении иммунного гомеостаза в разных климатогеографических условиях / **А.В. Самодова**, Л.К. Добродеева // Физиология человека. – 2025. – Т. 51, № 1. – С. 84–96. – DOI: 10.7868/s3034615025010081.

9. Pashinskaya, K.O. Functional characteristics of immunoregulatory blood proteins in women of reproductive age residing in the European North and Arctic regions of the Russian Federation / K.O. Pashinskaya, **A.V. Samodova**, L.K. Dobrodeeva // American Journal of Human Biology. – 2025. – Vol. 37, N. 12. – No. article e70162. – DOI: 10.1002/ajhb.70162.

ГЛАВА 4 ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РОЛЬ СЫВОРОТОЧНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ЛИМФОЦИТОВ В РЕАЛИЗАЦИИ АДАПТИВНЫХ И КОМПЕНСАТОРНЫХ ПРОЦЕССОВ У ЖИТЕЛЕЙ ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА И АРКТИКИ РФ

С целью установления функциональной роли сывороточных рецепторов лимфоцитов в реализации адаптивных и компенсаторно-адаптивных процессов у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген был проведен комплексный анализ концентраций свободного рецептора к трансферрину (sCD71) и молекулы межклеточной адгезии (sCD54), уровни которых оказались самыми высокими и наиболее часто встречающимися у жителей северных и арктических территорий во взаимосвязи с гематологическими, гемодинамическими, гормональными показателями и уровнями нейромедиаторов, в том числе в зависимости от фотопериода года (полярный день и полярная ночь) и под влиянием кратковременного общего охлаждения (5 мин., -25°). Предложены модели системной регуляции адаптации системы гомеостаза при повышенных уровнях агрегации эритроцитов и тромбоцитов, нейтрофильных гранулоцитов и лимфоцитов в условиях тканевой гипоксии у жителей Арктики. Выявлены факторы повышенных концентраций sCD71, sCD54, sCD62L выше физиологических пределов у жителей, проживающих в Мурманской обл. и на арх. Шпицберген. У жителей Архангельской обл. не установлено статистически значимых различий изучаемых физиологических параметров между высокими уровнями физиологической концентрации и концентрацией выше физиологичеких пределов sCD71 и sCD54 (данные представлены в приложении, табл. 91-106). Представлен механизм образования сывороточных рецепторов лимфоцитов у жителей, проживающих на Европейском Севере и Арктике РФ, с участием аденилатциклазной системы.

4.1 Особенности взаимосвязи концентраций сывороточных рецепторов лимфоцитов, гормонов и катехоламинов у жителей Архангельской, Мурманской областей и арх. Шпицберген

Механизмы реагирования системы кровообращения на недостаточность оксигенации и трофического обеспечения тканей однотипны и обеспечиваются большим многообразием биологически активных гуморальных веществ. При этом каждый компонент регуляции гомеостаза, выполняя свою роль, может быть взаимозаменяем.

В таблицах 72-77 представлены средние концентрации гормонов при низком, среднем и высоком физиологических уровнях сывороточного рецептора к трансферрину и свободной молекулы межклеточной адгезии у обследованных лиц.

Анализ полученных данных позволяет утверждать, что у жителей Архангельской обл. увеличение концентрации свободного рецептора к трансферрину и молекулы межклеточной адгезии в физиологических пределах взаимосвязано с повышением уровней кортизола, альдостерона, тиреоидных и половых гормонов, также находящихся в физиологических пределах ($p < 0,05$-$0,001$) (табл. 72, 73).

Таблица 72 – Средняя концентрация гормонов при низком, среднем и высоком физиологическом уровне сывороточного рецептора к трансферрину у жителей, проживающих в Архангельской обл., M ± m

Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n = 120)			
	пол	низкий, n = 60	средний, n = 30	высокий, n = 30
sCD71, нг/мл	ж.	368,61 ± 6,57	683,61 ± 23,79***	1346,24 ± 20,99$^{\#\#\#, +++}$
	м.	383,53 ± 9,75	689,25 ± 22,76***	1325,02 ± 23,79$^{\#\#\#, +++}$
Кортизол, нмоль/л	ж.	373,19 ± 37,59	424,70 ± 31,14	485,17 ± 57,04$^{\#}$
	м.	148,10 ± 8,60	274,07 ± 19,38***	568,48 ± 57,04$^{\#\#\#,++}$
Альдостерон, пг/мл	ж.	38,55 ± 8,03	86,27 ± 4,08***	140,89 ± 7,15$^{\#\#\#,++}$
	м.	34,16 ± 7,26	84,99 ± 3,24***	125,38 ± 6,42$^{\#\#\#,++}$
ТТГ, мкМЕ/мл	ж.	0,94 ± 0,22	1,20 ± 0,32	1,42 ± 0,27$^{\#}$
	м.	1,92 ± 0,20	1,25 ± 0,34*	1,45 ± 0,25$^{\#}$

Окончание таблицы 72

Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n = 120)			
	пол	Низкий (n = 60)	Средний (n = 30)	Высокий (n = 30)
Т3, нг/мл	ж.	0,87 ± 0,13	1,02 ± 0,17	1,10 ± 0,15$^{\#}$
	м.	0,73 ± 0,11	1,00 ± 0,15	1,12 ± 0,13$^{\#}$
Т4, мкг/дл	ж.	5,40 ± 0,50	6,15 ± 0,57	6,79 ± 0,60$^{\#}$
	м.	4,89 ± 0,45	6,25 ± 0,52*	6,68 ± 0,58$^{\#}$
Свободный Т3, пмоль/л	ж.	2,04 ± 0,04	2,24 ± 0,08	2,51 ± 0,18$^{\#\#,+}$
	м.	2,03 ± 0,03	2,62 ± 0,13**	2,65 ± 0,20$^{\#\#}$
Свободный Т4, пмоль/л	ж.	6,50 ± 0,87	12,87 ± 1,67***	14,60 ± 0,80$^{\#\#\#}$
	м.	10,05 ± 1,64	13,54 ± 2,17	15,87 ± 1,05$^{\#}$
ЛГ, мкМЕ/мл	ж	6,19 ± 0,10	7,70 ± 0,56	11,47 ± 0,89$^{\#\#\#,+}$
ФСГ, мкМЕ/мл	ж	3,52 ± 0,39	4,29 ± 0,46	11,49 ± 0,76$^{\#\#\#,+++}$
Эстрадиол, нмоль/л	ж.	0,27 ± 0,14	0,35 ± 0,16	0,39 ± 0,11$^{\#}$
Пролактин, мМЕ/мл	ж.	172,36 ± 56,62	213,08 ± 44,78	363,09 ± 76,35$^{\#\#\#,+}$
Прогестерон, нмоль/л	ж.	1,12 ± 0,25	2,03 ± 0,31***	3,27 ± 0,45$^{\#\#\#,++}$
Тестостерон, нмоль/л	м.	6,83 ± 0,45	15,48 ± 0,75***	16,10 ± 0,79$^{\#\#\#}$

Примечание – уровень статистической значимости: $^{***}p<0,001$, $^{**}p<0,01$, $^{*}p<0,05$ – значимость различий при сравнении низкого и среднего уровней физиологической концентрации sCD71; $^{\#\#\#}p<0,001$, $^{\#\#}p<0,01$, $^{\#}p<0,05$ – значимость различий при сравнении низкого и высокого уровней физиологической концентрации sCD71, $^{+++}p<0,001$, $^{++}p<0,01$, $^{+}p<0,05$ – значимость различий при сравнении среднего и высокого уровней физиологической концентрации sCD71.

Таблица 73 – Средняя концентрация гормонов при низком, среднем, высоком физиологическом уровне свободной молекулы адгезии sCD54 у жителей, проживающих в Архангельской обл., M ± m

Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n=90)		
	Низкий (n = 30)	Средний (n = 30)	Высокий (n = 30)
sCD54, нг/мл	115,73 ± 5,06	153,79 ± 1,25***	214,64 ± 4,57$^{\#\#\#,+++}$
Кортизол, нмоль/л	303,79 ± 32,67	389,12 ± 23,25	446,1 ± 52,12$^{\#\#}$
Альдостерон, пг/мл	32,12 ± 5,26	77,54 ± 3,02***	112,23 ± 5,78$^{\#\#\#,++}$
ТТГ, мкМЕ/мл	0,98 ± 0,24	1,12 ± 0,30	1,55 ± 0,30$^{\#\#}$
Т3, нг/мл	0,70 ± 0,10	0,95 ± 0,12*	1,23 ± 0,15$^{\#\#,+}$
Т4, мкг/дл	5,02 ± 0,33	6,05 ± 0,57*	6,78 ± 0,61$^{\#\#}$
Свободный Т3, пмоль/л	1,98 ± 0,02	2,34 ± 0,12*	2,72 ± 0,19$^{\#\#,+}$
Свободный Т4, пмоль/л	8,12 ± 1,78	12,48 ± 2,02**	15,29 ± 0,95$^{\#\#\#}$
ЛГ, мкМЕ/мл	6,23 ± 0,12	7,87 ± 0,49*	12,24 ± 0,75$^{\#\#\#,+}$
ФСГ, мкМЕ/мл	3,05 ± 0,32	4,87 ± 0,50**	10,78 ± 0,71$^{\#\#\#,+++}$
Эстрадиол, нмоль/л	0,25 ± 0,10	0,37 ± 0,12*	0,45 ± 0,13$^{\#\#}$
Пролактин, мМЕ/мл	185,23 ± 61,17	250,43 ± 52,12	374,28 ± 69,12$^{\#\#\#,+}$

Окончание таблицы 73

Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n = 90)		
	Низкий (n = 30)	Средний (n = 30)	Высокий (n = 30)
Прогестерон, нмоль/л	1,02 ± 0,20	2,07 ± 0,30***	3,55 ± 0,39$^{###,++}$
Тестостерон, нмоль/л	6,23 ± 0,40	12,42 ± 0,65***	17,19 ± 0,72$^{###,+}$

Примечание – уровень статистической значимости: $^{***}p<0,001$, $^{**}p<0,01$, $^{*}p<0,05$ – значимость различий при сравнении низкого и среднего уровней физиологической концентрации sCD54; $^{###}p<0,001$, $^{##}p<0,01$, $^{#}p<0,05$ – значимость различий при сравнении низкого и высокого уровней физиологической концентрации sCD54, $^{+++}p<0,001$, $^{++}p<0,01$, $^{+}p<0,05$ – значимость различий при сравнении среднего и высокого уровней физиологической концентрации sCD54.

У жителей Мурманской обл. увеличение концентрации sCD54 и sCD71 в физиологических пределах ассоциировано с повышением уровней кортизола, ФСГ, ЛГ и снижением концентраций альдостерона, ТТГ, пролактина, прогестерона, тестостерона (p<0,01-0,001), табл. 74, 75.

Таблица 74 – Средняя концентрация гормонов при низком, среднем, высоком физиологическом уровне сывороточного рецептора к трансферрину у жителей, проживающих в Мурманской обл., M ± m

Параметр, ед. изм.	Мурманская область (n = 90)		
	Низкий (n = 28)	Средний (n = 32)	Высокий (n = 30)
sCD71, нг/мл	1083,95 ± 22,98	1550,13 ± 10,52***	1880,22 ± 12,03$^{###, +++}$
Кортизол, нмоль/л	181,88 ± 27,85	243,03 ± 20,02*	312,47 ± 31,47$^{###,++}$
Альдостерон, пг/мл	79,21 ± 9,76	61,70 ± 12,72*	56,62 ± 5,91$^{##}$
ТТГ, мкМЕ/мл	3,40 ± 0,56	1,98 ± 0,29***	1,45 ± 0,35$^{###}$
Т3, нг/мл	0,92 ± 0,05	0,88 ± 0,06	0,94 ± 0,08
Т4, мкг/дл	8,30 ± 0,18	8,59 ± 0,24	8,63 ± 0,33
Свободный Т3, пмоль/л	2,97 ± 0,30	2,95 ± 0,32	2,87 ± 0,45
Свободный Т4, пмоль/л	9,06 ± 0,16	8,95 ± 0,35	9,37 ± 0,47
ЛГ, мкМЕ/мл	3,92 ± 1,37	16,16 ± 2,04***	16,81 ± 2,13$^{###}$
ФСГ, мкМЕ/мл	7,90 ± 1,72	16,94 ± 2,92***	27,39 ± 5,19$^{###,++}$
Эстрадиол, нмоль/л	0,46 ± 0,09	0,48 ± 0,12	0,54 ± 0,14
Пролактин, мМЕ/мл	90,95 ± 34,81	49,22 ± 14,75***	44,53 ± 17,55$^{###}$
Прогестерон, нмоль/л	2,95 ± 0,67	1,72 ± 0,55**	1,70 ± 0,52$^{##}$
Тестостерон, нмоль/л	22,77 ± 0,67	9,65 ± 0,60***	2,44 ± 0,39$^{###,+++}$

Примечание – уровень статистической значимости: $^{***}p<0,001$, $^{**}p<0,01$, $^{*}p<0,05$ – значимость различий при сравнении низкого и среднего уровней физиологической концентрации sCD71; $^{###}p<0,001$, $^{##}p<0,01$, $^{#}p<0,05$ – значимость различий при сравнении низкого и высокого уровней физиологической концентрации sCD71, $^{+++}p<0,001$, $^{++}p<0,01$, $^{+}p<0,05$ – значимость различий при сравнении среднего и высокого уровней физиологической концентрации sCD71.

Таблица 75 – Средняя концентрация гормонов при низком, среднем, высоком физиологическом уровне свободной молекулы адгезии sCD54 у жителей, проживающих в Мурманской обл., M ± m

Параметр, ед. изм.	Мурманская область (n = 90)		
	Низкий (n = 30)	Средний (n = 30)	Высокий (n = 30)
sCD54, нг/мл	168,99 ± 4,05	223,54 ± 2,34***	339,05 ± 10,94$^{\#\#\#, +++}$
Кортизол, нмоль/л	198,88 ± 36,61	230,50 ± 21,18	296,13 ± 34,65$^{\#\#,+}$
Альдостерон, пг/мл	70,52 ± 13,30	63,43 ± 8,89	47,81 ± 6,99$^{\#\#,+}$
ТТГ, мкМЕ/мл	1,19 ± 0,05	1,58 ± 0,22*	2,80 ± 0,32$^{\#\#\#,++}$
Т3, нг/мл	0,86 ± 0,05	0,82 ± 0,03	0,91 ± 0,08
Т4, мкг/дл	8,03 ± 0,36	7,99 ± 0,26	8,15 ± 0,20
Свободный Т3, пмоль/л	2,44 ± 0,55	2,50 ± 0,27	3,74 ± 0,32$^{\#\#,++}$
Свободный Т4, пмоль/л	5,89 ± 0,77	8,79 ± 0,87**	12,07 ± 1,04$^{\#\#\#,++}$
ЛГ, мкМЕ/мл	7,42 ± 0,79	9,15 ± 0,98	11,99 ± 1,56$^{\#\#}$
ФСГ, мкМЕ/мл	7,53 ± 1,75	12,78 ± 1,65**	18,18 ± 2,29$^{\#\#\#,++}$
Эстрадиол, нмоль/л	0,35 ± 0,07	0,40 ± 0,09	0,43 ± 0,11
Пролактин, мМЕ/мл	71,48 ± 29,90	96,21 ± 13,24	124,05 ± 15,65$^{\#\#\#}$
Прогестерон, нмоль/л	1,72 ± 0,62	2,28 ± 0,79*	2,79 ± 0,50$^{\#\#}$
Тестостерон, нмоль/л	5,23 ± 0,75	11,78 ± 0,65***	18,63 ± 0,45$^{\#\#\#,+++}$

Примечание – уровень статистической значимости: $^{***}p<0,001$, $^{**}p<0,01$, $^{*}p<0,05$ – значимость различий при сравнении низкого и среднего уровней физиологической концентрации sCD54; $^{\#\#\#}p<0,001$, $^{\#\#}p<0,01$, $^{\#}p<0,05$ – значимость различий при сравнении низкого и высокого уровней физиологической концентрации sCD54, $^{+++}p<0,001$, $^{++}p<0,01$, $^{+}p<0,05$ – значимость различий при сравнении среднего и высокого уровней физиологической концентрации sCD54.

У жителей арх. Шпицберген увеличение концентраций сывороточных рецепторов лимфоцитов в физиологических пределах взаимосвязано с увеличением уровней кортизола, ЛГ, ФСГ, пролактина, прогестерона и снижением концентраций эстрадиола, альдостерона, ТТГ ($p < 0,05$-$0,001$), табл. 76, 77.

Таблица 76 – Средняя концентрация гормонов при низком, среднем, высоком физиологическом уровне сывороточного рецептора к трансферрину у жителей, проживающих на арх. Шпицберген, M ± m

Параметры, ед.изм.	Арх. Шпицберген (n = 60)		
	Низкий (n = 20)	Средний (n = 20)	Высокий (n = 20)
sCD71, нг/мл	1677,85 ± 29,47	$2358,58 \pm 76,67^{***}$	$6247,31 \pm 347,86^{###, +++}$
Кортизол, нмоль/л	277,38 ± 61,29	300,56 ± 62,94	$444,05 \pm 71,47^{##,++}$
Альдостерон, пг/мл	112,45 ± 12,02	$85,46 \pm 9,53^{**}$	$32,14 \pm 3,32^{###, +++}$
ТТГ, мкМЕ/мл	3,78 ± 0,72	$2,74 \pm 0,35^{*}$	$2,18 \pm 0,27^{#}$
Т3, нг/мл	0,85 ± 0,03	0,82 ± 0,04	0,81 ± 0,02
Т4, мкг/дл	8,12 ± 0,20	8,03 ± 0,25	7,89 ± 0,19
Свободный Т3, пмоль/л	3,35 ± 0,25	3,30 ± 0,30	3,28 ± 0,33
Свободный Т4, пмоль/л	9,38 ± 0,55	9,20 ± 0,48	9,25 ± 0,52
ЛГ, мкМЕ/мл	5,86 ± 1,44	$12,48 \pm 1,56^{***}$	$14,64 \pm 1,41^{###}$
ФСГ, мкМЕ/мл	5,55 ± 0,39	$17,29 \pm 1,24^{***}$	$21,62 \pm 1,97^{###}$
Эстрадиол, нмоль/л	0,42 ± 0,10	0,32 ± 0,07	$0,12 \pm 0,06^{###,+++}$
Пролактин, мМЕ/мл	196,75 ± 36,30	247,69 ± 33,85	$406,70 \pm 72,43^{###,+}$
Прогестерон, нмоль/л	2,81 ± 0,55	3,33 ± 0,34	$8,31 \pm 0,86^{###,+++}$
Тестостерон, нмоль/л	19,18 ± 0,66	$14,73 \pm 0,65^{**}$	$12,95 \pm 0,84^{##}$

Примечание – уровень статистической значимости: $^{***}p < 0,001$, $^{**}p < 0,01$, $^{*}p < 0,05$ – при сравнении низкого и среднего уровней физиологической концентрации sCD71; $^{###}p < 0,001$, $^{##}p < 0,01$, $^{#}p < 0,05$ – низкого и высокого уровней физиологической концентрации sCD71, $^{+++}p < 0,001$, $^{++}p < 0,01$, $^{+}p < 0,05$ – среднего и высокого уровней концентрации sCD71.

Таблица 77 – Средняя концентрация гормонов при низком, среднем, высоком физиологическом уровне свободной молекулы адгезии sCD54 у жителей, проживающих на арх. Шпицберген, M ± m

Параметр, ед. изм.	Арх. Шпицберген (n = 60)		
	Низкий (n = 20)	Средний (n = 20)	Высокий (n = 20)
sCD54, нг/мл	52,28±4,28	$207,78 \pm 16,22^{***}$	$391,73 \pm 8,92^{###, +++}$
Кортизол, нмоль/л	256,96±38,89	$350,44 \pm 15,26^{**}$	$372,62 \pm 29,31^{##}$
Альдостерон, пг/мл	97,23±10,32	$45,56 \pm 7,87^{***}$	$32,11 \pm 3,02^{###, +}$
ТТГ, мкМЕ/мл	2,09±0,09	$2,58 \pm 0,25^{*}$	$3,55 \pm 0,36^{###,++}$
Т3, нг/мл	0,80±0,04	0,83±0,05	0,85±0,07
Т4, мкг/дл	7,87±0,40	8,01±0,27	8,05±0,22
Свободный Т3, пмоль/л	3,52±0,50	3,45±0,35	3,50±0,37
Свободный Т4, пмоль/л	8,92±0,69	9,02±0,77	9,12±0,97
ЛГ, мкМЕ/мл	8,28±0,69	$9,89 \pm 0,59^{*}$	$15,01 \pm 1,23^{##,+}$
ФСГ, мкМЕ/мл	7,61±1,54	$16,14 \pm 1,77^{***}$	$31,35 \pm 2,46^{###,+++}$
Эстрадиол, нмоль/л	0,45±0,05	$0,34 \pm 0,06^{*}$	$0,30 \pm 0,09^{##}$
Пролактин, мМЕ/мл	230,84±17,23	255,17±14,44	$360,54 \pm 18,84^{##,++}$
Прогестерон, нмоль/л	6,83±1,04	$5,02 \pm 0,70^{*}$	$1,59 \pm 0,32^{###,+++}$
Тестостерон, нмоль/л	15,44±0,49	$12,06 \pm 0,55^{*}$	$11,83 \pm 0,40^{##}$

Примечание – уровень статистической значимости: $^{***}p < 0,001$, $^{**}p < 0,01$, $^{*}p < 0,05$ – при сравнении низкого и среднего уровней физиологической концентрации sCD54; $^{###}p < 0,001$, $^{##}p < 0,01$, $^{#}p < 0,05$ – низкого и высокого уровней физиологической концентрации sCD54, $^{+++}p < 0,001$, $^{++}p < 0,01$, $^{+}p < 0,05$ – среднего и высокого уровней концентрации sCD54.

Гормоны периферических органов эндокринной системы являются вторым уровнем регуляции клеточного гомеостаза после цАМФ и простагландинов, многократно увеличивая уровень поглощения биологически активных веществ, обеспечивая необходимый энергетический уровень для выполнения функции и изменяя количество активно действующих рецепторов на мембране клетки. При этом имеется в виду не просто связывание рецептора гормоном, а прежде всего активная регуляция их числа при нарастании концентрации гормона в межклеточной среде.

Глюкокортикоиды активируют процессы катаболизма: повышают липолиз; под влиянием кортизола снижается утилизация глюкозы мышечной тканью, часть белков скелетной мускулатуры распадается до аминокислот, которые используются для глюконеогенеза; активируют синтез ферментов и ускоряют биотрансформацию витаминов (Elenkov I.J., Chrousos G.P., 2002). Под влиянием глюкокортикоидов за счет минералокортикоидной активности в эпителиальных клетках дистальных канальцев почек синтезируются пермеазы, задерживающие натрий и воду в организме; в ответ на это усиливается выведение калия. Кроме того, глюкокортикоиды угнетают всасывание кальция в кишечнике, способствуют выходу кальция из костной ткани и усиливают его почечную экскрецию. Не менее важной является способность кортизола угнетать секрецию кортиколиберина и, соответственно, АКТГ, защищая организм от перегрузок (Michailidou M. et al., 2022).

Образование альдостерона в клубочковой зоне коры надпочечников происходит из его предшественника кортикостерона, который частично секретируется еще и в клубочковой зоне и обладает выраженными минералокортикоидными признаками. Инкреция кортиколиберина усиливает секрецию не только АКТГ, но и меланоцитстимулирующих гормонов (МСГ), а γ-МСГ усиливает синтез и секрецию альдостерона в коре надпочечников. Бета-липотропин, секреция которого стимулируется в гипофизе инкрецией кортиколиберина, также стимулирует секрецию всех кортикостероидов, и этот

эффект β-липотропина опосредуется рецепторами АКТГ. Однако следует отметить, что частота повышенных концентраций альдостерона в крови у северян сравнительно невелика; напротив, гораздо чаще мы регистрировали низкие уровни концентрации данного гормона в крови (<58 пг/мл в 62,93 % случаев), что, вероятно, объясняется минералокортикоидной активностью глюкокортикоидов.

Тироксин в основном усиливает образование митохондриальных окислительных ферментов, стимулируя активность поглощения кислорода и тем самым повышая интенсивность обмена в тканях.

При воздействии неблагоприятных факторов северных территорий напряжение в системе гипофиз-гонады может сопровождаться увеличением средних значений уровней ЛГ, прогестерона и эстрадиола (Губкина З.Д., 2004). У женщин увеличение уровня ФСГ происходит при постепенном формировании снижения овариального резерва и нарушении менструального цикла. Выраженное нарастание концентраций ФСГ отражает недостаточность подавляющего действия ингибинов А, В и эстрадиола на гипофизарном уровне (Суханов С.Г., 2013; Гаспаров А.С. с соавт., 2014).

Концентрации гормонов у женщин репродуктивного возраста зависят от типа адаптивных реакций и длительности проживания на северных территориях. Повышенные концентрации пролактина у женщин, проживающих на северных территориях, могут привести к недостаточности желтого тела, ановуляторным циклам и бесплодию. Известно, что гиперпродукция пролактина снижает уровни гонадотропинов, блокируя рецепторы ЛГ и ФСГ в гонадах, вызывая преждевременный регресс желтого тела в яичниках (Губкина З.Д., 2004).

У жителей Севера и Арктики тестостерон выступает ключевым регулятором в системе взаимодействия «гипофиз – гонады». Он активно участвует в метаболизме, проявляя анаболические свойства и обеспечивая

пластические и репаративные процессы (Bhasin S. et al., 2001; Киприянова К.Е. с соавт., 2007).

В таблицах 78 и 79 представлены средние концентрации катехоламинов при низком, среднем и высоком физиологических уровнях сывороточного рецептора к трансферрину и свободной межклеточной молекулы адгезии у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген.

Установлено, что у жителей, проживающих в Архангельской обл., увеличение концентрации свободного рецептора к трансферрину и молекулы межклеточной адгезии в физиологических пределах взаимосвязано с повышением уровней адреналина, норадреналина и дофамина ($p < 0,01$-$0,001$), также находящихся в физиологических пределах. У лиц, проживающих в Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, увеличение концентрации свободного рецептора к трансферрину и молекулы межклеточной адгезии ассоциировано с повышением уровней норадреналина и дофамина ($p < 0,01$-$0,001$), также в пределах нормы, без изменения концентрации адреналина.

Адреналин обладает свойствами как альфа-, так и бета-стимулятора, в отличие от норадреналина, который проявляет свойства бета-стимулятора только в больших дозах. В норме при внутривенном введении адреналина систолическое и диастолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений и сердечный выброс возрастают. Прессорный эффект опосредуется α-адренорецепторами периферических артериол, а положительные хронотропные и инотропные эффекты — ß-адренорецепторами миокарда. В миокарде α-адренорецепторов очень мало, поэтому их блокада не оказывает влияния на хронотропные и инотропные эффекты (Чинкин А.С., 1992).

Таблица 78 – Средние концентрации катехоламинов при низком, среднем, высоком физиологическом уровне сывороточного рецептора к трансферрину у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, M±m

Параметры, ед. изм.	Архангельская область (n = 90)				Мурманская область (n = 90)			Арх. Шпицберген (n = 60)		
	Уровни физиологической концентрации sCD71									
	пол	Низкий n = 30	Средний n = 30	Высокий n = 30	Низкий n = 28	Средний n = 32	Высокий n = 30	Низкий n = 20	Средний n = 20	Высокий n = 20
Сывороточный рецептор к трансферрину sCD71, нг/мл	ж.	368,61±6,57	683,61±23,79 ***	1346,24±20,99 $^{\#\#\#, +++}$	1083,95 ±22,98	1550,13 ±10,52***	1880,22 ±12,03$^{\#\#\#, +++}$	1677,85 ±29,47	2358,58 ±76,67***	6247,31 ±347,86$^{\#\#\#, +++}$
	м.	383,53±9,75	689,25±22,76 ***	1325,02±23,79 $^{\#\#\#, +++}$						
Адреналин, пг/мл	ж.	29,84±4,19	36,18±7,53	51,33±2,44 $^{\#\#\#,+}$	30,54±3,12	31,23±2,75	31,67±3,07	30,01±2,96	30,12±2,95	30,58±2,49
	м.	34,31±5,38	43,84±6,96	54,90±4,73 $^{\#\#}$						
Норадреналин, пг/мл	ж.	150,17±10,43	204,49±13,29 *	336,16±12,45 $^{\#\#\#,++}$	56,89±7,93	82,65±14,45*	112,34 ±19,18$^{\#\#\#,++}$	14,81±3,46	20,24±3,46*	49,40±11,29 $^{\#\#\#, +++}$
	м.	217,04±12,90	258,26±9,72 *	304,83±8,83 $^{\#\#,+}$						
Дофамин, пг/мл	ж.	15,41±2,48	19,26±2,18 *	28,21±2,84 $^{\#\#,+}$	14,23±1,67	16,78±2,43*	30,67 ±3,08$^{\#\#\#,+++}$	13,38±3,23	17,51±2,96*	22,64±2,10$^{\#,+}$
	м.	60,34±8,89	91,42±6,01 **	98,56±7,24 $^{\#\#}$						

Примечание – уровень статистической значимости: $^{***}p < 0,001$, $^{**}p < 0,01$, $^{*}p < 0,05$ – значимость различий при сравнении низкого и среднего уровней физиологической концентрации sCD71; $^{\#\#\#}p < 0,001$, $^{\#\#}p < 0,01$, $^{\#}p < 0,05$ – значимость различий при сравнении низкого и высокого уровней физиологической концентрации sCD71, $^{+++}p < 0,001$, $^{++}p < 0,01$, $^{+}p < 0,05$ – значимость различий при сравнении среднего и высокого уровней физиологической концентрации sCD71.

Таблица 79 – Средняя концентрация катехоламинов при низком, среднем, высоком физиологическом уровне свободной молекулы адгезии sCD54 у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, M±m

Параметр, ед. изм.	Архангельская область (n = 90)			Мурманская область (n = 90)			Арх. Шпицберген (n = 60)		
	Уровни физиологической концентрации sCD54								
	Низкий n = 30	Средний n = 30	Высокий n = 30	Низкий n = 30	Средний n = 30	Высокий n = 30	Низкий n = 20	Средний n = 20	Высокий n = 20
sCD54, нг/мл	115,73±5,06	153,79±1,25 ***	214,64±4,57 ###, +++	168,99±4,05	223,54±2,34 ***	339,05±10,94 ###, +++	52,28±4,28	207,78±16,22 ***	391,73±8,92 ###, +++
Адреналин, пг/мл	33,26±2,09	42,56±2,70*	52,03±1,81 ###,+	31,29±1,78	32,06±1,75	32,13±1,89	30,56±1,71	31,34±1,79	30,86±1,62
Норадреналин, пг/мл	15,99±2,98	27,28±3,75 ***	30,54±2,88 ###	56,78±6,83	69,89±7,23*	85,46±10,91 ##,+	19,85±3,28	23,18±2,55	36,91±1,12 ###, +
Дофамин, пг/мл	16,30±2,33	19,59±1,95	24,48±1,25 ##	15,65±1,67	18,59±2,34	29,45±2,88 ###,+	14,51±3,85	17,24±2,34 *	22,24±2,43 ##,+

Примечание – уровень статистической значимости: $^{***}p < 0,001$, $^{**}p < 0,01$, $^{*}p < 0,05$ – значимость различий при сравнении низкого и среднего уровней физиологической концентрации sCD54; $^{###}p < 0,001$, $^{##}p < 0,01$, $^{#}p < 0,05$ – значимость различий при сравнении низкого и высокого уровней физиологической концентрации sCD54, $^{+++}p < 0,001$, $^{++}p < 0,01$, $^{+}p < 0,05$ – значимость различий при сравнении среднего и высокого уровней физиологической концентрации sCD54.

Увеличение концентрации норадреналина без изменения уровней адреналина при повышении уровней сывороточных рецепторов к трансферрину и молекулы межклеточной адгезии у жителей арктической территории объясняется, вероятно, тем, что в миокарде α-адренорецепторов очень мало. В условиях гипоксии и повышенного потребления кислорода для обеспечения увеличения частоты сердечных сокращений и объема сердечного выброса более эффективно влияние норадреналина. Адреналин является контринсулярным гормоном, и главное его назначение состоит в регуляции энергетического обмена стимуляцией гликолиза и глюконеогенеза.

Вазомоторные амины также изменяют проницаемость клеточных мембран и влияют на активность рецепторно-лигандной передачи сигналов. Вызывая деполяризацию мембраны клеток, они обеспечивают вход кальция, активируют аденилатциклазу и синтез циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). По широте физиологического влияния катехоламины похожи на глюкокортикоиды и тиреоидные гормоны, но, в отличие от них, рецепторы катехоламинов находятся только на эффекторных клетках, что обеспечивает быстроту реакции и избирательность их влияния. Высвобождение катехоламинов в окончаниях синаптических нервных волокон обеспечивает им возможность преобразования различных сигналов в физиологические реакции.

Адреналин подавляет утилизацию глюкозы мышцами, усиливает гликогенолиз и глюконеогенез в печени, стимулирует секрецию глюкагона и подавляет секрецию инсулина. При гипогликемии адреналин очень быстро повышает содержание глюкозы в крови и тканевой обмен. Его способность повышать функциональную активность скелетных мышц связана с эффектом возбуждения симпатического влияния (Бонь Е.И., 2021; Трошина Е.А., 2021).

Когда истощаются энергетические ресурсы клетки и снижается внутриклеточный pH, как это имеет место при гипоксии, происходит быстрый и существенный выброс катехоламинов. Норадреналин, выполняя роль нейромедиатора, является нейротрансмиттером. Альфа-эффектом норадреналина

является сосудосуживающее влияние на артериолы и венулы, что увеличивает периферическое сопротивление в артериальной и венозной сетях, вызывая повышение артериального давления. Результатом бета-стимуляции является усиление инотропного и хронотропного сердечных эффектов, увеличение коронарной циркуляции крови, расширение артерий миокарда; но норадреналин проявляет свойства бета-стимулятора только в больших дозах. Норадреналин стимулирует секрецию гонадолиберина, дофамин – подавляет (Delsouc M.B. et al., 2023).

Дофамин является главным физиологическим регулятором секреции либеринов. Повышение концентрации дофамина является выражением срочной необходимости торможения механизмов регуляции гемодинамических реакций. Являясь одним из основных нейромедиаторов передачи нервного возбуждения в подкорковых образованиях мозга, в частности в базальных ганглиях, дофамин регулирует функциональную эффективность преганглионарных и постганглионарных нейронов (Miguel P.M. et al., 2019).

Обобщение. Любое влияние, требующее увеличения кислородной емкости крови, вовлекает в защитные процессы секрецию катехоламинов (Chandel N.S., 2021). Биологически активные амины, увеличивая проницаемость клеточных мембран, диффузию и фильтрацию, повышая тонус сосудов и обеспечивая в необходимых участках вазодилатацию, обеспечивают активность транспорта, перераспределение, диффузию и клиренс сывороточных рецепторов лимфоцитов.

Полученные данные свидетельствуют о функциональной роли свободного рецептора к трансферрину и молекулы межклеточной адгезии у жителей Архангельской области в процессах регуляции гормонов и катехоламинов, что доказывает роль свободных рецепторов в реализации адаптивных процессов.

Напротив, у жителей Мурманской обл. и арх. Шпицберген функциональная роль sCD71 и sCD54 заключается в активизации синтеза кортизола, женских половых гормонов, норадреналина и дофамина на фоне

подавления уровней альдостерона и ТТГ, что свидетельствует об участии сывороточных рецепторов лимфоцитов в реализации компенсаторно-адаптивных процессов.

4.2 Характеристика уровней сывороточных рецепторов лимфоцитов в адаптационных процессах у жителей Архангельской и Мурманской областей в полярную ночь и полярный день

У жителей Мурманской и Архангельской обл. концентрация сывороточного рецептора к трансферрину в период полярной ночи выше в 1,3–2,5 раза. Напротив, в период полярного дня выше были концентрации железотранспортного белка трансферрина и свободной межклеточной молекулы адгезии (рис. 4).

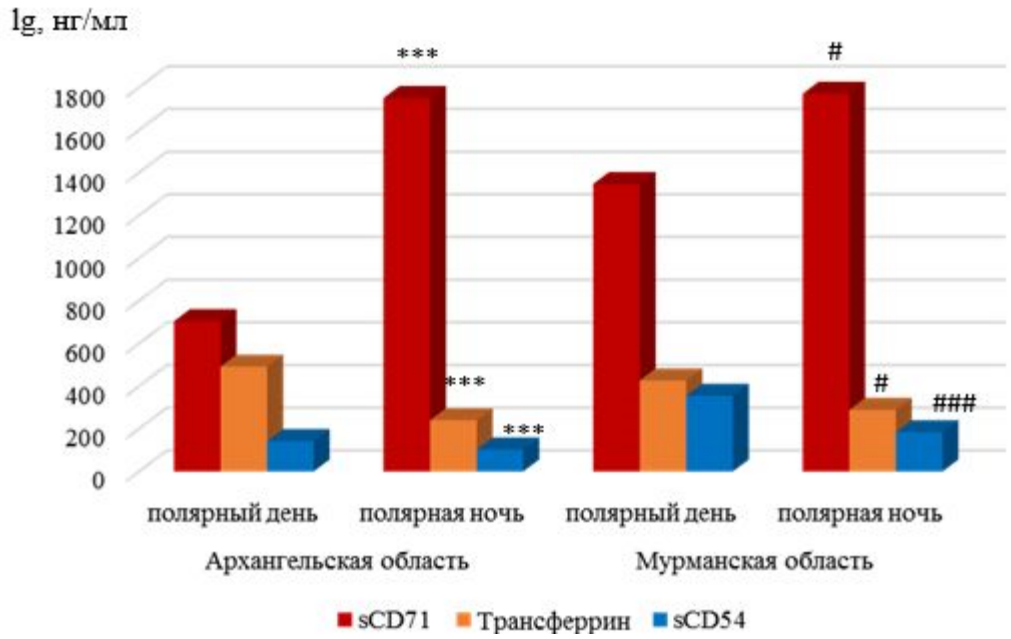


Рисунок 4 – Концентрации sCD71, трансферрина и sCD54 в периферической венозной крови в зависимости от фотопериода года у жителей Севера и Арктики РФ

Примечание – уровень статистической значимости: $^{***, ###}p < 0,001$; $^{*,\#}p < 0,05$ – значимость различий при сравнении параметров у лиц, обследованных в период полярного дня

Увеличение концентрации sCD71 свидетельствует о том, что главной причиной накопления сывороточных рецепторов в период полярной ночи

является тканевая гипоксия. Формирование северной тканевой гипоксии проявляется на всех этапах доставки O_2, начиная с внешнего дыхания и заканчивая его потреблением тканями. По данным Л.Б. Ким (2014), напряжение O_2 в капиллярной крови и насыщение крови кислородом у северян в возрасте 20–40 лет соответствует группе сравнения, но в венозной крови вне зависимости от возраста и срока проживания на Севере напряжение кислорода и насыщение им крови заметно снижены. На Севере ниже продолжительность жизни эритроцитов и содержание в них гемоглобина на фоне повышения концентрации фетального гемоглобина. Увеличение вязкости клеточной мембраны эритроцита снижает скорость диффузии O_2 и газообмен. Именно эритроциты в системе микроциркуляции определяют локальную гипоксию посредством изменения степени деоксигенации гемоглобина и сопрягают эту информацию с высвобождением вазодилататоров (АТФ и NO), которые локально повышают объемный кровоток и экссудацию плазмы. В условиях гипоксии превалирует нитритредуктазный путь образования NO, который является в 3 раза более эффективным, чем NO-синтетазный вариант.

Увеличение концентрации свободной межклеточной молекулы адгезии (sCD54) в период полярного дня свидетельствует о недостаточности вазодилатации и объема тканевого кровотока. Такие реакции обычно индуцируются низкой эффективностью оксигенации и трофического обеспечения тканей. То есть причиной повышения шеддинга в период полярного дня является трофическая недостаточность; следовательно, увеличивается проницаемость стенки сосудов, возрастает активность артериовенозных анастомозов, повышается уровень миграции клеток через стенку сосудов.

В таблице 80 представлены средние данные содержания эритроцитов, гемоглобина и тромбоцитов у жителей, проживающих в Архангельской и Мурманской обл.

Таблица 80 – Эритроцитарные и тромбоцитарные параметры венозной крови у жителей Архангельской и Мурманской областей, M ± m

Показатель, ед. изм.	Архангельская область (n = 181)	Мурманская область (n = 315)
Эритроциты, 10^{12} кл/л	4,58 ± 0,05	4,83 ± 0,07***
Гемоглобин, г/л	136,05 ± 1,52	148,31 ± 1,24***
Тромбоциты, 10^9 кл/л	215,04 ± 7,53	283,38 ± 6,13***

Примечание – *** p < 0,001 – значимость различий при сравнении результатов с жителями Архангельской обл.

Установлено, что у жителей Мурманской обл. выше, чем у жителей Архангельской обл., частота регистрации эритроцитоза (содержание эритроцитов >4,7×10^{12} кл/л у женщин и >5,5×10^{12} кл/л у мужчин) – в 1,6 раза (51,43 и 31,49 %, соответственно), повышенного содержания гемоглобина (>140 г/л у женщин и >160 г/л у мужчин) – в 3,2 раза (54,92 и 17,13 %) и тромбоцитоза (содержание тромбоцитов >400×10^9 кл/л) – в 2,5 раза (21,90 и 8,84 %). Выше уровни гематокрита (соответственно 43,42 и 40,23 %, p < 0,001) и тромбокрита (соответственно 0,27 и 0,23 %, p=0,028), что создает условия для агрегации эритроцитов и адгезии лейкоцитов на стенках сосудов (Муравьев А.В., Чепоров С.В., 2009).

В таблице 81 представлены сравнительные данные изучения среднего содержания эритроцитов, тромбоцитов и уровней их агрегации у жителей, проживающих в Архангельской и Мурманской обл. в период полярной ночи.

Таблица 81 – Средние концентрации эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов и частота агрегации эритроцитов и тромбоцитов у жителей Архангельской и Мурманской обл. в период полярной ночи, M ± m

Показатель, ед. изм.	Архангельская область (n = 350)	Мурманская область (n = 118)
Эритроциты, 10^{12} кл/л	5,09 ± 0,08	4,64 ± 0,09**
Гемоглобин, г/л	138,32 ± 4,56	115,28 ± 4,12**
Тромбоциты,10^9 кл/л	228,36 ± 12,54	289,53 ± 13,62**
Частота агрегации эритроцитов, %	15,43 ± 1,22	24,57 ± 0,84*
Частота агрегации тромбоцитов, %	12,57 ± 0,58	22,03 ± 0,64**

Примечание – * p<0,05; ** p<0,01 *** p<0,001 – значимость различий при сравнении результатов.

Установлено, что в период полярной ночи частота регистрации агрегации эритроцитов у жителей Мурманской обл. выше, чем у лиц, проживающих в Архангельской обл. Концентрация гемоглобина колеблется в пределах 102-143 г/л, повышенный уровень выявлен у 19 человек (8,80 %), дефицит его (<110 г/л) регистрировали у 21 обследуемого (9,72 %). Частота агрегации эритроцитов была в одинаковой степени выше (в 2-2,2 раза) у лиц с повышенной концентрацией гемоглобина и дефицитом его. У жителей Мурманской обл. выше практически в 2 раза частота агрегации тромбоцитов на фоне повышения содержания тромбоцитов в пределах физиологических границ.

Итак, частота регистрации агрегации эритроцитов и тромбоцитов (рис. 5, 6) в период полярной ночи заметно выше у жителей Мурманской обл. Повышение частоты агрегации эритроцитов ассоциировано со снижением концентрации гемоглобина; агрегация тромбоцитов связана со снижением относительного содержания тромбоцитов.

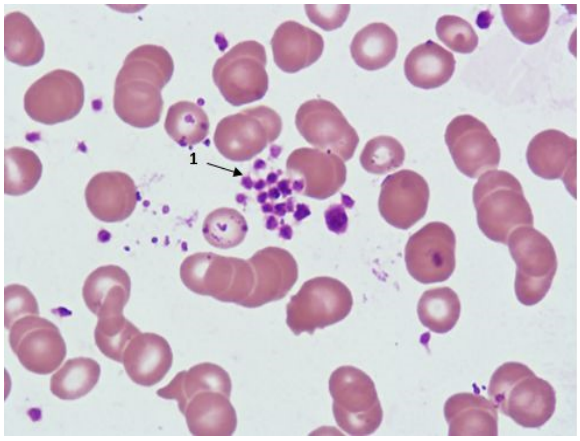


Рисунок 5 – Агрегация эритроцитов. Периферическая венозная кровь
Окраска по Романовскому-Гимзе. х1000.
1- агрегация эритроцитов; 2 – нейтрофильные гранулоциты.

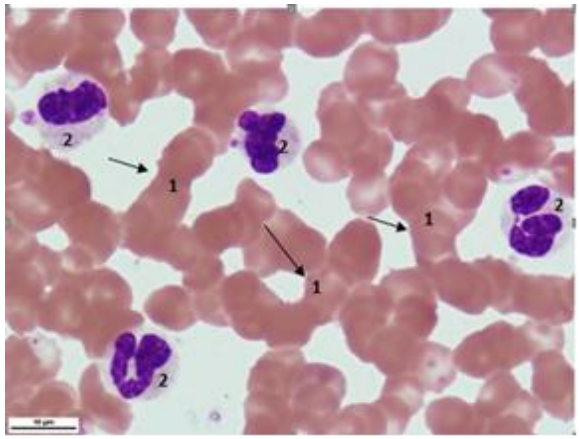


Рисунок 6 – Агрегация тромбоцитов. Периферическая венозная кровь
Окраска по Романовскому-Гимзе. х1000.
1- агрегация тромбоцитов.

Уровни агрегации лейкоцитов в зависимости от фотопериодики изучены у жителей поселка Ревда (67°56′13″с.ш.) и с. Ловозеро (68°02′00″ с.ш.) Ловозерского района Мурманской области. Установлено, что у жителей Мурманской обл. в период полярной ночи по сравнению с периодом полярного дня выше частота регистрации агрегации нейтрофильных гранулоцитов (13,74 и

6,78 %, p < 0,001) и лимфоцитов (8,40 и 4,24 %, p < 0,001). В целом у жителей Мурманской обл. частота агрегации нейтрофильных гранулоцитов и лимфоцитов выше, чем у жителей Архангельской обл., в 1,6-1,7 раза (соответственно 10,32 и 6,34 %; 6,42 и 4,28 %).

На рисунках 7 и 8 представлена агрегация нейтрофильных гранулоцитов и лимфоцитов венозной крови у жителей Мурманской области.

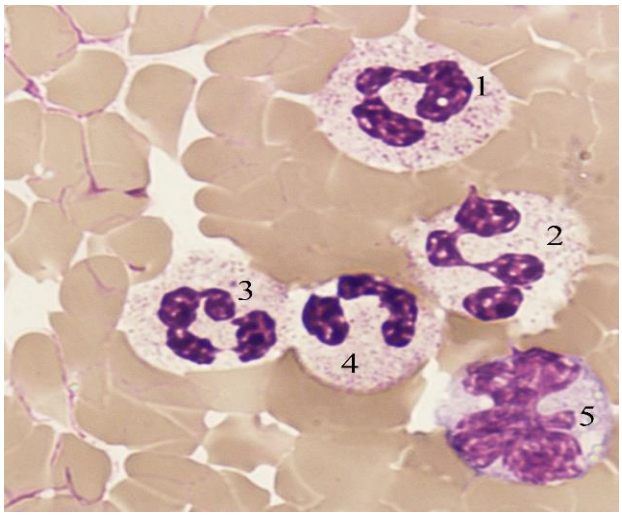


Рисунок 7 – Агрегация нейтрофильных гранулоцитов. Периферическая венозная кровь
Окраска по Романовскому-Гимзе. х1000. 1, 2, 3, 4 – нейтрофильные гранулоциты, 5 – моноцит.

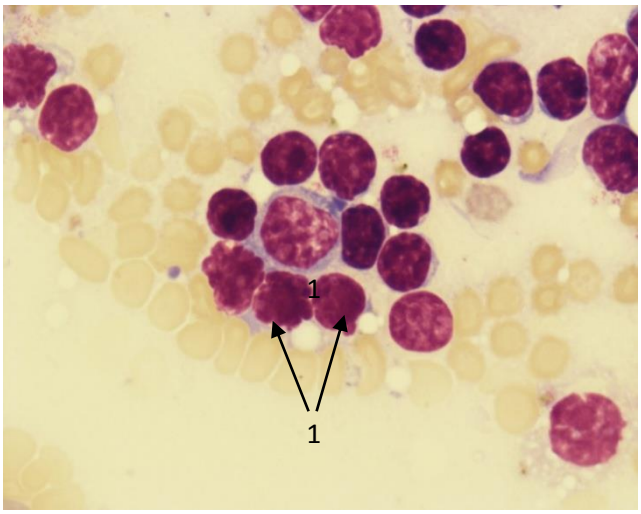


Рисунок 8 – Агрегация лимфоцитов. Периферическая венозная кровь
Окраска по Романовскому-Гимзе. х1000.
1- агрегация лимфоцитов.

Выявлено, что агрегация лейкоцитов встречается реже, чем агрегация эритроцитов и тромбоцитов, но тенденция к повышению адгезивной активности выявляется.

В период полярной ночи у жителей Мурманской обл. выше частота регистрации повышенных концентраций циркулирующих нейтрофильных гранулоцитов (соответственно у 23 и 3 % обследованных лиц). Данный нейтрофильный лейкоцитоз сопровождается «сдвигом влево» в 60,0 % случаев с увеличением концентрации палочкоядерных нейтрофильных гранулоцитов в 1,6 раза (p = 0,028). Активизация пролиферации нейтрофильных гранулоцитов сопровождается повышением активности их апоптоза с увеличением в составе нейтрограмм клеток с 5 и более ядерными сегментами в 10 раз (p = 0,003).

Наряду с повышением концентраций циркулирующих нейтрофильных гранулоцитов зимой у 13 % лиц выявлена нейтропения; в период полярного дня нейтропения установлена у 8 %. В случаях нейтропении регистрировали дефицит фагоцитарной активности этих клеток; частота регистрации дефицита фагоцитарной защиты зимой была заметно выше, чем летом (соответственно 45 и 37 %). Зимой частота регистрации моноцитоза выше, чем летом (45 и 21 % соответственно). Увеличение концентрации циркулирующих моноцитов преимущественно обеспечивается перераспределением из маргинального в циркулирующий пул за счет зрелых моноцитов в 3 раза ($p < 0,001$) без признаков повышения пролиферативной активности по результатам анализа моноцитограмм.

Довольно часто регистрировали лимфопению фактически на одинаковом уровне и зимой, и летом (20 и 21 %); частота выявления лимфоцитоза в период полярной ночи была в 1,5 раза выше (29 и 18 %). Есть основания считать, что лимфоцитоз в полярную ночь связан с лимфопролиферацией, поскольку содержание больших лимфоцитов в составе лимфоцитограммы было в 2 раза выше ($p < 0,001$). Признаки повышенной пролиферативной активности лимфоцитов с увеличением содержания в периферической крови фенотипа CD10+, потенциально способных к пролиферации, выявлены зимой в 36 % и летом в 38 %. В период полярной ночи регистрировали увеличение содержания цитотоксических фенотипов CD8+ в 38 % случаев, при лимфоцитозе повышенные уровни CD8+ установлены в 84 %. На фоне увеличения активности клеточно-опосредованной цитотоксичности установлен высокий уровень дефицита Т-хелперов в зимний и летний периоды.

Итак, в период полярной ночи выявлено повышение частоты выявления нейтрофильного лейкоцитоза, лимфоцитоза (на 10 %) и моноцитоза (на 20 %) с незначительной тенденцией к активизации пролиферативных процессов соответствующих ростков клеток по данным нейтрограммы, лимфоцитограммы и моноцитограммы. При этом не установлено повышение % активных

нейтрофильных гранулоцитов и интенсивности фагоцитоза; лимфоцитоз развивался преимущественно за счет увеличения содержания цитотоксических Т-клеток (CD8+). Повышение уровня лейкоцитов в период полярной ночи обеспечивается гемодинамическими реакциями с перераспределением клеток крови из маргинального в циркулирующий пул и, в ряде случаев, с активизацией пролиферативных процессов. Вместе с тем зимой растет и частота лейкопений с увеличением случаев нейтропении и дефицита содержания зрелых Т-лимфоцитов. В случаях нейтропении отмечено снижение фагоцитарной активности нейтрофилов с дефицитом % активных фагоцитов; случаи лимфопении ассоциированы с дефицитом содержания активированных фенотипов Т-клеток и Т-хелперов.

Обсуждение. Известно, что соотношение клеток циркулирующего и пристеночного пулов постоянно меняется, регулируется вазомоторными аминами, в том числе катехоламинами, и пролонгируется кортизолом, когда концентрации вазомоторных аминов уже нормализуются (Chrousos G.P., 2000; Ostrander M.M. et al., 2006). Одновременное увеличение концентраций катехоламинов характерно для состояния готовности к стрессу – состояния аллостаза. В период полярной ночи гораздо чаще регистрировали одновременное повышение концентраций норадреналина (11 и 1 %) и кортизола (соответственно 20 и 10 %). Иммунодепрессивные свойства кортизола широко известны (Bagby G.C. et al., 1980). Относительно постоянное повышение концентрации кортизола обусловливает формирование иммунодефицитного состояния. Среди лиц с дефицитом Т-хелперов частота регистрации высоких концентраций кортизола в крови заметно выше (86 %). Известно, что концентрация IL-10 сопряжена с иммунодепрессией. Активация продукции IL-10 может быть инициирована повышением концентрации в крови катехоламинов через подавление функциональной активности Т-хелперов и продукции ими провоспалительных цитокинов, таких как IFN-γ, TNF-α и IL-12 (Шерстобоев Е.Ю., Бабенко А.П., 2007). В таких условиях иммунодепрессии оправданным является активизация

альтернативного класса иммуноглобулинов Е, усиливающих эффективность иммунной защиты вовлечением мощного цитолитического потенциала эозинофилов и базофилов. Действительно, при низком уровне светового режима физиологическая реакция у жителей Мурманской обл. сопровождается повышенными концентрациями IgE (26 и 16 %) и IL-10 в крови (10 и 2 %).

Таким образом, в полной мере адаптироваться к резко выраженной смене полярной ночи и полярного дня могут лишь те, кто обладает определенным адаптационным резервом. Часть населения имеет относительно высокую степень уязвимости к действию природных факторов среды и не имеет возможности восстановления исходных уровней эффективности защитных реакций в летний период. Сравнительный анализ индивидуальных данных физиологических параметров системы крови, изучаемых в работе в период полярной ночи и полярного дня, дает основание считать, что восстановление содержания нейтрофильных гранулоцитов, их фагоцитарной активности и лимфоцитов, а также нормализация уровней концентраций IgE и IL-10 происходят только в 20-25 % случаев.

4.3 Влияние агрегации клеток крови и концентраций сывороточных рецепторов лимфоцитов на регуляцию адаптационных реакций у жителей Арктики РФ

Адгезия и агрегация клеток крови являются первой физиологической реакцией жизнеобеспечения и функционирования клетки, а также защиты её от потенциально повреждающего действия (Wautier J.L, Wautier M.P., 2020).

В таблице 82 представлены данные о среднем содержании клеток крови, концентрации сывороточных рецепторов лимфоцитов sCD71, sCD54 и биологически активных веществ в зависимости от уровней агрегации клеток крови у практически здоровых взрослых жителей Мурманской обл.

Таблица 82 – Среднее содержание клеток крови, фенотипов лимфоцитов, концентраций sCD71, sCD54 и биологически активных веществ в венозной крови в зависимости от частоты агрегации эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов у практически здоровых жителей Мурманской обл., M ± m

Параметр, ед. изм.	Регистрация наличия агрегации клеток у обследуемых лиц (n = 153)			
	Эритроцит	Тромбоцит	Нейтрофил	Лимфоцит
Частота агрегации, %	20,92	18,95	10,45	7,19
Эритроциты,10^{12} кл/л	4,28 ± 0,09**	4,32 ± 0,09**	4,63 ± 0,05	4,51 ± 0,07
Тромбоциты, 10^9 кл/л	230,40 ± 22,61*	210,72 ± 33,23*	160,93 ± 21,50	180,72 ± 34,33
Моноциты, 10^9 кл/л	0,23 ± 0,02	0,21 ± 0,03	0,16 ± 0,02	0,18 ± 0,03
Нейтрофилы,10^9 кл/л	2,48 ± 0,05	2,36 ± 0,06	2,07 ± 0,08	2,37 ± 0,06
Лимфоциты, 10^9 кл/л	2,19 ± 0,09	2,16 ± 0,07	2,17 ± 0,09	2,18 ± 0,08
CD3+, 10^9 кл/л	0,61 ± 0,03	0,62 ± 0,03	0,65 ± 0,04	0,61 ± 0,06
CD10+,10^9 кл/л	0,44 ± 0,03	0,42 ± 0,02	0,43 ± 0,03	0,45 ± 0,02
CD23+,10^9 кл/л	0,40 ± 0,02	0,39 ± 0,03	0,32 ± 0,02	0,30 ± 0,02
CD71+,10^9 кл/л	0,42 ± 0,03	0,32 ± 0,02	0,33 ± 0,04	0,34 ± 0,05
sCD71+, нг/мл	6187,23 ± 1123,25**	4991,15 ±1245,31	5452,08±1261,25	5136,17 ± 1342,35
Трансферрин, мг/мл	1487,81 ± 262,62**	1657,10 ± 334,53**	1169,12 ± 337,65	1169,15 ± 337,60
Адреналин, пг/мл	30,67 ± 0,71	30,31 ± 0,68	30,82 ± 0,68	30,56 ± 0,72
Эндотелин-1, фмоль/мл	1,91 ± 0,14	1,87 ± 0,16	1,89 ± 0,13	1,95 ± 0,18
Ирисин, мкг/мл	2,28 ± 0,29	2,75 ± 0,26	2,77 ± 0,24	2,56 ± 0,27
Общий NO, мкмоль/л	27,75 ± 0,41	27,17 ± 0,44	27,57 ± 0,69	26,89 ± 0,71
Эндогенный NO_2, мкмоль/л	14,51 ± 1,55**	14,62 ± 1,02**	10,74 ± 1,23	10,21 ± 1,15
Нитрат (NO_3), мкмоль/л	15,03 ± 1,07*	17,97 ± 1,02*	16,28 ± 1,16	16,85 ± 1,21
sCD54, нг/мл	202,51 ± 28,79*	203,43 ± 24,81*	268,73 ± 27,18	245,34 ± 25,45
TNF-α, пг/мл	9,05 ± 0,49*	7,08 ± 0,65*	8,63 ± 0,65	8,21 ± 0,73
CD95+, 10^9 кл/л	0,34 ± 0,02	0,33 ± 0,02	0,37 ± 0,03	0,35 ± 0,04
ЦИК IgG, г/л	5,32 ± 0,55***	6,78 ± 0,68**	9,65 ± 0,57	9,43 ± 0,60

Примечание – уровень статистической значимости: **p<0,01; ***p<0,001 – значимость различий при сравнении с агрегацией нейтрофилов и лимфоцитов.

Агрегация эритроцитов и тромбоцитов периферической венозной крови практически здоровых жителей Мурманской обл. в среднем выявляется соответственно в 21 и 19 % случаев. Нейтрофильные гранулоциты и лимфоциты венозной крови у практически здоровых людей формируют агрегаты фактически в 2 раза реже (нейтрофильные гранулоциты в 10 %,

лимфоциты в 7 %). Больших комплексов, содержащих более 5 клеток в составе агрегата лейкоцитов, не наблюдалось. Среднее количество клеток в агрегате составило $3{,}58 \pm 0{,}11$ для нейтрофилов и $4{,}17 \pm 0{,}29$ для лимфоцитов. Лимфоцитарные агрегаты в основном были представлены розетками (из 52 случаев в 36, т. е. в 69 %; $p < 0{,}01$).

Агрегация эритроцитов сочетается с более высокими уровнями концентрации в крови трансферрина, sCD71+, TNF-α и NO_2. Ранее было доказано, что активизация сбрасывания рецептора к трансферрину и повышение его концентрации в плазме происходит параллельно с увеличением содержания клеток с данным мембранным рецептором (Добродеева Л.К. с соавт., 2013; Самодова А.В., Ставинская О.А., 2014; Samodova A.V., Dobrodeeva L.K., 2019). Трансферриновый рецептор наиболее часто обнаруживают на всех быстро делящихся клетках – как в норме, так и при опухолях, на незрелых клетках и в тканях плаценты, – во всех случаях повышенной потребности клетки в железе (Braun M.P. et al., 1983; Greaves M. et al., 1983). Известно, что увеличение концентрации трансферрина ассоциировано со стимуляцией синтеза ДНК и пролиферацией (Los M. et al., 1995). Повышение количества мембранных трансферриновых рецепторов происходит при недостаточности железа в клетке и регулируется через железо-распознающие элементы mRNA (Shipp M.A., Look A.T., 1993; Harris N.L. et al., 1994). Появление рецептора к трансферрину на активированной клетке фактически отражает роль трансферрина как основного распределителя железа между системами (Добродеева Л.К. с соавт., 2013, 2014). Экспрессия гена CD71 определяется также оксидативным стрессом. Провоспалительные цитокины способствуют увеличению образования эндотелиоцитами NO, что усиливает тканевой кровоток и экссудацию плазмы. Участие в этих реакциях TNF-α может быть связано с синтезом простагландинов E2, F2α и лейкотриена B4 (Jenkins J.K. et al., 1994).

Корреляционный анализ Пирсона (рис. 9) показал прямую взаимосвязь средней силы между концентрацией сывороточного рецептора к трансферрину и содержанием эритроцитов (0,66), нейтрофильных гранулоцитов (0,52), процентом активных нейтрофильных фагоцитов (0,56), IL-10 (0,57), а также обратную – с уровнем альдостерона (-0,62).

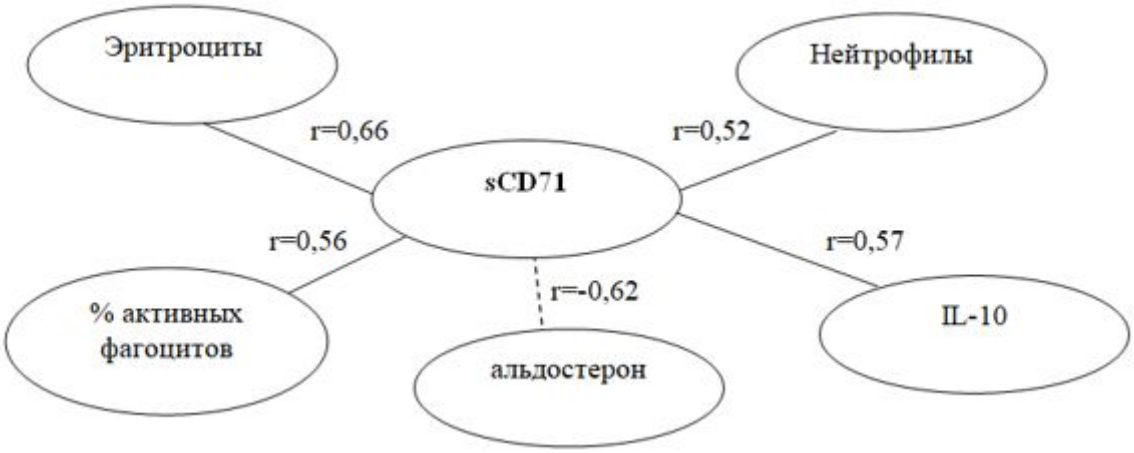


Рисунок 9 – Наиболее выраженные корреляции Пирсона взаимосвязи уровней sCD71 с физиологическими параметрами
Примечание: отмечены значимые корреляции при $p < 0,05$

Выявлена обратная взаимосвязь повышения концентрации sCD71 выше физиологических пределов и снижения уровня альдостерона, что подтверждено уравнением регрессии: **sCD71 = 1506,65 – 1,89*Альдостерон** (R^2=0,49, $p < 0,05$; коэффициенты регрессии значимы $p < 0,05$-0,001).

Корреляционный анализ Пирсона выявил слабые обратные взаимосвязи концентрации сывороточного рецептора к трансферрину с уровнями IgE (-0,23), трансферрина (-0,25) и ЦИК IgG (-0,35), (рис. 10). Высокая частота регистрации низких концентраций альдостерона у жителей Мурманской обл. (46,55 %) может отражать увеличение общего объема циркулирующей крови. Основным регулятором секреции альдостерона является ренин-ангиотензиновая система. Ренин, вырабатываемый клетками юкстагломерулярного аппарата почек, катализирует превращение циркулирующего неактивного предшественника ангиотензина II – ангиотензиногена – в ангиотензин I.

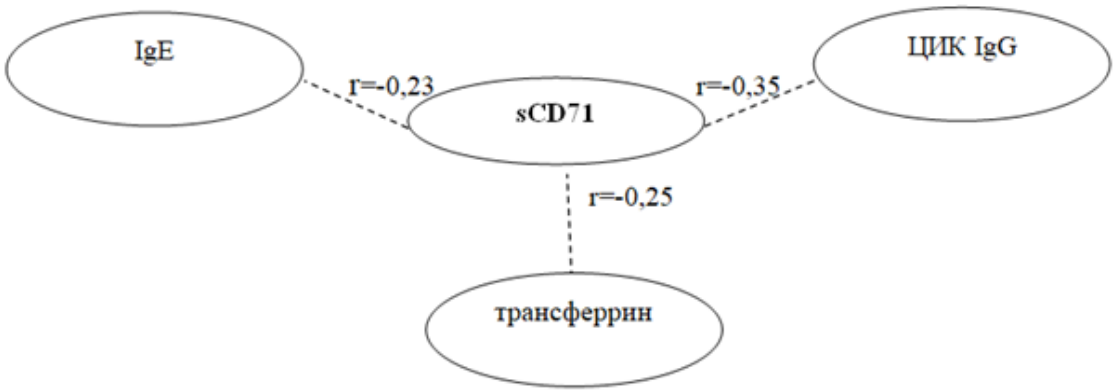


Рисунок 10 – Слабо выраженные корреляции Пирсона взаимосвязи уровней sCD71 с физиологическими параметрами

Примечание: отмечены значимые корреляции при $p<0,05$.

Образование ангиотензина I зависит от объема циркулирующей крови (ОЦК): его снижение приводит к повышению активности ренина плазмы и усилению продукции ангиотензина II, который, в свою очередь, стимулирует секрецию альдостерона. Напротив, увеличение ОЦК снижает активность ренина плазмы, подавляет образование ангиотензина II и секрецию альдостерона, что, в свою очередь, приводит к увеличению экскреции воды и натрия (Leung P.S., 2007). Регуляция секреции альдостерона осуществляется не только под влиянием АКТГ, но и напрямую зависит от уровня калия в плазме. Даже минимальное повышение концентрации калия стимулирует существенное усиление выработки альдостерона. Напротив, при гипокалиемии секреция альдостерона подавляется, что приводит к снижению его выведения из организма. У здоровых лиц переход в вертикальное положение активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, что проявляется увеличением концентрации ренина в плазме и, как следствие, повышением уровня альдостерона (Sealey J.E. et al., 2005).

Альдостерон, являясь основным минералокортикоидом, обеспечивает сохранение в межклеточной среде натрия, который удерживает 7 молекул воды в своей гидратной оболочке, тем самым обеспечивая необходимый объем циркулирующей крови. Наиболее вероятной причиной распространения на Севере низких концентраций альдостерона могут быть различные изменения

секреции или метаболизма ренина. Одновременно низкие концентрации в крови 18-гидрокортикостерона и альдостерона при нормальном уровне кортизола свидетельствуют о том, что причина кроется в клубочковой зоне коры надпочечников (Добродеева Л.К. с соавт., 2023).

Агрегация тромбоцитов ассоциирована с более высокими концентрациями в крови трансферрина, NO_2 и NO_3. Ассоциация агрегации тромбоцитов с уровнем агрегации эритроцитов и повышением концентрации трансферрина отражает стереотипность реакции тромбоцитов на признаки тканевой гипоксии как на кровопотерю. Одновременное увеличение агрегации эритроцитов и тромбоцитов является известным фактом и определяется практически одинаковыми способностями этих клеток к контакту с эндотелиоцитами, к ответу на напряжение сдвига и гипоксию (Andrews D.A., Low P.S., 1999; Peerschke E.I. et al., 2004). Цикл оксида азота NO-NO_2-NO_3-NO формирует волну перистальтики гладкомышечных клеток перистальтического насоса, обеспечивая фазу насасывания межклеточной среды в сосуд и усиливая секрецию эндотелием оксида азота. Стимулами для синтеза вазодилататоров цикла оксида азота являются увеличение напряжения сдвига, гипоксия тканей, а также тромбин, ацетилхолин, серотонин, гистамин, брадикинин (Коркушко О.В., Лишневская В.Ю., 2003; Крупаткин А.И., Сидоров В.В., 2005).

Оксид азота оказывает ингибиторное влияние на сосудистый тонус, снижает секрецию вазомоторных аминов, подавляет экспрессию генов провоспалительных цитокинов, адгезию и агрегацию клеток крови, миграцию и пролиферацию (Lusher T.F., 1989; Lusher T.F., Barton M., 1997). Избирательное изменение концентраций NO_2 и NO_3 свидетельствует о том, что в данном случае повышается интенсивность неокислительного ресинтеза оксида азота с участием нитроредуктазы. Особенностью этого пути синтеза оксида азота в организме млекопитающих является непосредственное участие в этом процессе гемсодержащих белков, находящихся в дезоксиформе, а именно нейро- и миоглобина, дезоксигемоглобина (Реутов В.П., Сорокина Е.Г., 1998; Реутов

В.П., 2002). В условиях гипоксии превалирует именно этот нитритредуктазный путь образования NO, который является в 3 раза более эффективным, чем NO-синтетазный вариант (Zweier J.I. et al., 1999; Реутов В.П., 2002). Кальций-независимая NO-синтетаза обеспечивает синтез NO_2 и NO_3 в основном в активированных лейкоцитах, макрофагах и тучных клетках. Агрегация лейкоцитов, являясь индуктором активации клетки, способствует повышению интенсивности экономного неокислительного ресинтеза оксида азота.

Молекулы оксида азота являются очень реактивными и могут перехватываться гемоглобином или окисляться ионами супероксида (Ванин А.Ф., 1998). При повышении концентрации часть их связывается белками лейкоцитов и тромбоцитов в комплексы депонирования и транспорта, а также оксигемоглобином эритроцитов. Основными формами депонирования NO являются S-нитрозотиолы и динитрозильные комплексы железа. Это депо может постепенно освобождать активные молекулы NO в случаях его дефицита. Этим можно объяснить взаимосвязь агрегации эритроцитов и тромбоцитов с увеличением концентраций трансферрина в крови и его рецепторов. Трансферрин, по существу, обеспечивает связь метаболических циклов: «гемоглобин – плазма», «плазма – миоглобин», «плазма – красный костный мозг – эритроциты – плазма», а также «железосодержащие ферменты – плазма».

Четких различий концентраций изучаемых в работе медиаторов гемодинамических реакций в зависимости от частоты выявления агрегации лейкоцитов при анализе данной базы данных не получено, выявляется только тенденция к более высоким концентрациям TNF-α, молекул адгезии и ЦИК. Мы надеялись, что закономерности взаимосвязи агрегации клеток крови с тем или иным биологически активным медиатором и фактором будут более чёткими при анализе случаев повышенных уровней агрегации.

В таблице 83 представлены сравнительные средние данные концентрации в сыворотке крови изучаемых в работе биологически активных веществ,

ассоциированных с повышенным уровнем агрегации эритроцитов и тромбоцитов у практически здоровых людей, проживающих в Мурманской обл.

Таблица 83 – Реактивные изменения концентрации в сыворотке крови биологически активных веществ при повышенных уровнях агрегированных эритроцитов и тромбоцитов в периферической венозной крови, M ± m

Показатель, ед. изм.	Уровень агрегации <20 % клеток (n = 78)		Уровень агрегации >25 % клеток, (n = 56)	
	Эритроциты (13 %)	Тромбоциты (12 %)	Эритроциты (26 %)	Тромбоциты (26 %)
sCD54, нг/мл	141,95 ± 23,17	128,45 ± 19,33	322,51 ± 28,79***	326,42 ± 21,34***
sCD62L, нг/мл	3,38 ± 0,26	3,55 ± 0,31	7,52 ± 0,52***	9,67 ± 0,83***
sCD71, нг/мл	1206,26 ± 459,12	1211,35± 452,23	6187,12±721,50***	5226,34 ± 638,72***
Трансферрин, мг/дл	571,91 ± 136,8	525,96 ± 135,5	1487,82± 262,6 ***	1522,38 ± 226,3***
ЦИК IgG, г/л	2,58 ± 0,27	3,38 ± 0,32	5,53 ± 0,23***	6,28 ± 0,28***
Адреналин, нг/мл	53,03 ± 1,98	44,23 ± 1,84	30,67 ± 0,71***	28,67 ± 0,71***
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,75 ± 0,11	0,76 ± 0,16	1,90 ± 0,14***	1,43 ± 0,12***
NO, мкмоль/л	24,58 ± 1,52	21,46 ± 1,34	27,75 ± 1,41	25,37 ± 0,52
NO_2, мкмоль/л	18,70 ± 2,08	16,42 ± 2,12	14,51 ± 1,55**	12,52 ±1,24**
NO_3, мкмоль/л	9,73 ± 0,25	10,31 ± 0,29	15,03 ± 0,57***	12,57 ± 0,61**
Кортизол, нмоль/л	286,38 ± 42,41	266,53 ± 34,71	302,48 ± 36,18	298,73 ± 37,56
IL-1ß, пг/мл	11,24 ± 1,22	9,56 ± 0,62	9,63 ± 0,54	10,35 ± 1,52
TNF-α, пг/мл	2,12 ± 0,34	5,28 ± 0,65	14,05 ± 0,71***	7,34 ± 0,63**
IL-10, пг/мл	10,29 ± 1,64	9,23 ± 1,64	10,06 ± 1,08	8,46 ± 1,12

Примечание – уровень статистической значимости: **p < 0,01; ***p < 0,001 – значимость различий при сравнении с уровнем агрегации эритроцитов и тромбоцитов <20 %.

Как видно из представленных данных, повышенный уровень агрегации эритроцитов и тромбоцитов венозной крови практически здоровых людей также ассоциирован с увеличением концентраций трансферрина, сывороточного рецептора к трансферрину sCD71, продуктов цикла оксида азота NO-NO_2-NO_3-NO за счет повышения уровней NO_3, эндотелина-1, TNF-α и снижением концентрации адреналина. Но, кроме уже известных взаимосвязей, при повышенных уровнях агрегации эритроцитов и тромбоцитов резко повышается их зависимость от увеличения в сыворотке крови концентрации молекул адгезии sCD54 и лиганда селектина sCD62L (рис. 11).

Корреляционный анализ Пирсона выявил обратные и прямые взаимосвязи средней силы между уровнем молекулы межклеточной адгезии sCD54 и содержанием эритроцитов (-0,51), гемоглобина (-0,56), моноцитов (-0,59), IgE (0,67), а также высокую силу связи с концентрацией ЦИК IgG (рис. 11).

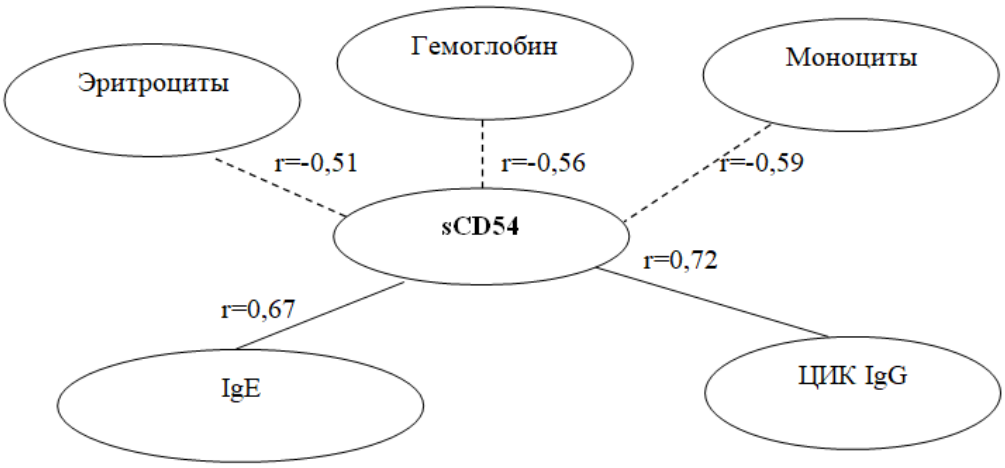


Рисунок 11 – Наиболее выраженные корреляции Пирсона взаимосвязи уровней sCD54 с физиологическими параметрами
Примечание: отмечены значимые корреляции при $p < 0,05$

Взаимосвязь повышения концентрации sCD54 выше физиологических пределов с уровнем CD54, IgE и ЦИК IgG подтверждена уравнением регрессии: **sCD54 = 70,56 + 160,30*CD54 + 2,99*ЦИК IgG + 0,57*IgE** (R^2=0,72, p = 0,001; коэффициенты регрессии значимы $p < 0,05$-0,01).

Корреляционный анализ Пирсона показал слабую и умеренную положительную взаимосвязь уровней свободной молекулы межклеточной адгезии sCD54 с концентрациями IFN-γ (0,27), свободного Т3 (0,42), ирисина (0,33) и отрицательную – с содержанием CD8 (-0,32) и CD16 (-0,29) (рис. 12). CD54 (ICAM-1) является лигандом LFA-1, играет очень важную роль в процессах адгезии многих видов клеток (лимфоциты, нейтрофилы, моноциты, эндотелиоциты, фибробласты, эпидермальные кератоциты), ингибируя эффекторные функции цитотоксических лимфоцитов (Melis M. et al., 2003; Mukae H. et al., 2003).

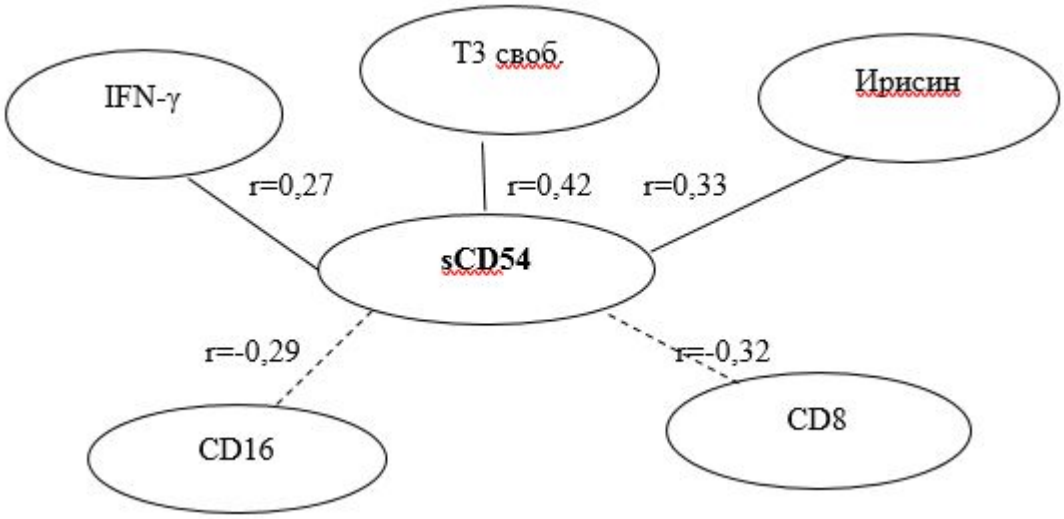


Рисунок 12 – Слабые и умеренные корреляции Пирсона взаимосвязи уровней sCD54 с физиологическими параметрами

Примечание: отмечены значимые корреляции при $p < 0,05$

Селектины обеспечивают более плотную устойчивую адгезию посредством связывания компонентов комплекса через интегрины (Gu B. et al., 1998). CD62-селектин находится в гранулах тромбоцитов и тельцах Вейбеля-Палада эндотелиальных клеток; освобождается также при дегрануляции нейтрофилов и является лигандом Е-селектина (CD62E), Р-селектина (CD62P). Доказано участие CD62L в адгезии Т-лимфоцитов, натуральных киллеров (Walz G. et al., 1990; Warren H.S. et al., 1996) и тучных клеток. На поверхности клетки молекулы адгезии находятся в составе ассоциатов (Новиков В.В. с соавт., 2008) с кластеризацией интегринов LFA-1 и Mac-1 (Elemer G.S., Edgington T.S., 1994; Lub M. et al., 1997). Олигомеризация интегринов на плазматической мембране повышает аффинность и общую авидность взаимодействия β2-интегринов с ICAM-1 (Lub M. et al., 1997).

Внеклеточные молекулы адгезии появляются в основном в результате шеддинга с поверхности мембран лейкоцитов (Evans B.J. et al., 2006). Сывороточные молекулы адгезии сохраняют способность формировать агрегаты клеток, ауторозетки и кластеры (Bessis M., 1958; Jandle J.H., Tomlinson A.S., 1958). Повышение концентраций молекул адгезии sCD54, sCD62L является отражением активизации клеток, и шеддинг их с поверхности мембран происходит фактически параллельно (Самодова А.В., Добродеева Л.К., 2019). Увеличение концентрации

мембранных и сывороточных молекул адгезии и лигандов интегринов происходит при повышении концентраций провоспалительных цитокинов, что обеспечивает высокую степень активизации клеточной кооперации (Rogowski O. et al., 1998).

Секреция молекул адгезии и их шеддинг активируются при недостаточности вазодилатации и объема тканевого кровотока (Liu D., Dillon J.S., 2004; Gutierrez G. et al., 2007; Altman R. et al., 2007). Контакт агрегатов с эндотелиоцитами активирует секрецию продуктов цикла оксида азота и провоспалительных цитокинов (Andrews D.A., Low P.S., 1999). Выявленная взаимосвязь агрегации эритроцитов и тромбоцитов с повышением концентрации транспортного белка трансферрина и продуктами оксида азота NO_2 и NO_3 фактически отражает формирование реакций вазодилатации через активизацию нитритредуктазного пути образования NO, а также использование продуктов оксида азота, депонированных S-нитрозотиолами и динитрозильными комплексами железа.

Итак, выявленная взаимосвязь агрегации эритроцитов и тромбоцитов с повышением концентраций NO_2, NO_3 и трансферрина фактически отражает активизацию нитритредуктазного пути образования продуктов оксида азота кальций-независимой NO-синтетазой лейкоцитов, макрофагов и тучных клеток с использованием продуктов оксида азота, депонированных S-нитрозотиолами и динитрозильными комплексами железа. Такие реакции индуцируются обычно низкой эффективностью оксигенации и трофического обеспечения тканей (Andrews D.A., Low P.S., 1999; Peerschke E.I. et al., 2004). Вазодилататоры, увеличивая объем кровотока, снижают тем самым концентрации биологически активных веществ и, препятствуя развитию чрезмерных уровней влияния, снижают вязкость крови, инициируют освобождение простагландинов и тромбоксана, что, в свою очередь, повышает секрецию вазодилататоров. На рисунке 13 на основе полученных данных представлена модель системной регуляции адаптации системы гомеостаза при повышенных уровнях агрегации эритроцитов и тромбоцитов в условиях тканевой гипоксии у жителей Арктики РФ.



Рисунок 13 – Модель системной регуляции адаптации системы гомеостаза при повышенных уровнях агрегации эритроцитов и тромбоцитов в условиях тканевой гипоксии у жителей Арктики РФ

В таблице 84 представлены сравнительные средние данные о концентрации в сыворотке крови биологически активных веществ, изучаемых в работе, и ассоциированных с повышенным уровнем агрегации лейкоцитов у практически здоровых лиц.

Таблица 84 – Реактивные изменения концентрации биологически активных веществ в сыворотке крови при повышенных уровнях агрегации лейкоцитов в периферической венозной крови, M ± m

Показатель, ед. изм.	Уровень агрегации < 5% клеток (n = 73)		Уровень агрегации >12 % клеток (n = 52)	
	Нейтрофильные гранулоциты (4 %)	Лимфоциты (3 %)	Нейтрофильные гранулоциты (16 %)	Лимфоциты (13 %)
sCD54, нг/мл	113,76 ± 15,23	121,27 ± 13,82	289,35 ± 17,56 ***	214,53 ± 26,22***
sCD62L, нг/мл	3,42 ± 0,24	3,86 ± 0,26	16,89 ± 0,95***	17,54 ± 0,97***
sCD71, нг/мл	1134,31 ± 324,1	1156,56 ± 412,2	4278,52 ± 361,5***	4839,36 ± 469,3***
Трансферрин, мг/дл	563,87 ± 112,31	584,52 ± 126,30	632,29 ± 156,81**	783,56 ± 125,34**
ЦИК IgG, г/л	4,56 ± 0,31	5,28 ± 0,29	9,63 ± 0,49***	9,85 ± 0,52***
Адреналин, нг/мл	32,48 ± 0,63	34,67 ± 0,56	31,44 ± 0,58	29,73 ± 0,49
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,69 ± 0,08	0,72 ± 0,11	0,97 ± 0,15	0,83 ± 0,12
NO, мкмоль/л	26,45 ± 1,34	22,34 ± 1,12	25,86 ± 1,23	24,53 ± 1,46
NO_2, мкмоль/л	16,35 ± 1,03	15,82 ± 1,15	14,76 ± 1,23	16,23 ± 1,15
NO_3, мкмоль/л	11,35 ± 0,31	9,85 ± 0,29	11,36 ± 0,29	12,87 ± 0,36
Кортизол, нмоль/л	273,64 ± 25,46	289,0 ± 26,23	354,85 ± 25,46**	362,38 ± 26,34**
IL-1ß, пг/мл	10,43 ± 0,58	12,55 ± 0,62	14,36 ± 0,43*	13,21 ± 0,54*
TNF-α, пг/мл	4,76 ± 0,19	5,44 ± 0,22	16,32 ± 0,77***	14,75 ± 0,52***
IL-10, пг/мл	11,36 ± 0,37	10,83 ± 0,35	11,88 ± 0,61	12,34 ± 0,59

Примечание – уровень статистической значимости: ** p < 0,01; ***p < 0,001 – значимость различий при сравнении результатов с уровнем агрегации нейтрофильных гранулоцитов и лимфоцитов <5%.

Повышенный уровень агрегированных лейкоцитов в крови здоровых людей, так же как эритроцитов и тромбоцитов, ассоциирован с увеличением концентрации трансферрина и его сывороточного рецептора на фоне наиболее резкого повышения концентрации молекул адгезии. Концентрация молекул адгезии, так же, как и при агрегации эритроцитов и тромбоцитов, повышается с увеличением доли агрегированных лейкоцитов. В отличие от взаимосвязей, характерных для повышенной агрегации эритроцитов и тромбоцитов,

статистически значимых реакций эндотелина-1 и цикла оксида азота не выявлено, но установлена взаимосвязь агрегации нейтрофилов и лимфоцитов с повышением концентраций в сыворотке крови IL-1ß, TNF-α и кортизола. На рисунке 14 представлена модель системной регуляции адаптации системы гомеостаза при повышенных уровнях агрегации нейтрофильных гранулоцитов и лимфоцитов в условиях тканевой гипоксии у жителей Арктики РФ.

Корреляционный анализ Пирсона выявил прямые и обратные взаимосвязи средней силы между уровнем sCD62L и содержанием лейкоцитов (-0,59), моноцитов (-0,60), нейтрофильных гранулоцитов (-0,65), а также процентом активных нейтрофильных фагоцитов (0,69), уровнем IgE (0,67), кортизола (0,60) и взаимосвязь высокой силы с концентрацией ЦИК IgG (0,75), рис. 15.

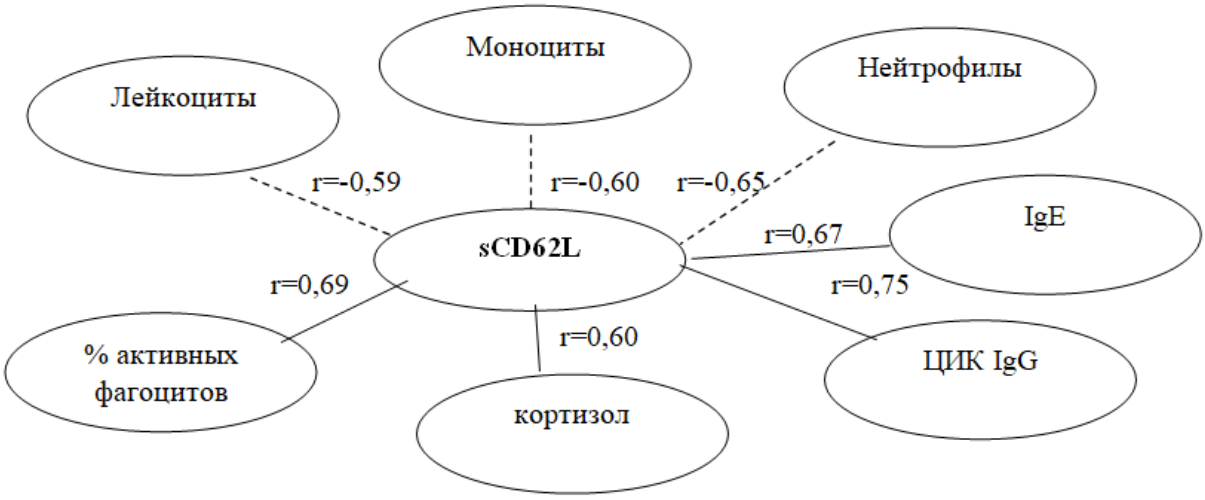


Рисунок 15 – Наиболее выраженные корреляции Пирсона взаимосвязи уровней sCD62L с физиологическими параметрами

Примечание – отмечены значимые корреляции при $p < 0,05$

Взаимосвязь повышения концентрации sCD62L выше физиологических пределов с уровнем кортизола, IgE подтверждена уравнением регрессии: **sCD62L = 6,45 + 0,16*IgE + 0,23*Кортизол** (R^2=0,65, p=0,002; коэффициенты регрессии значимы p<0,05-0,01).

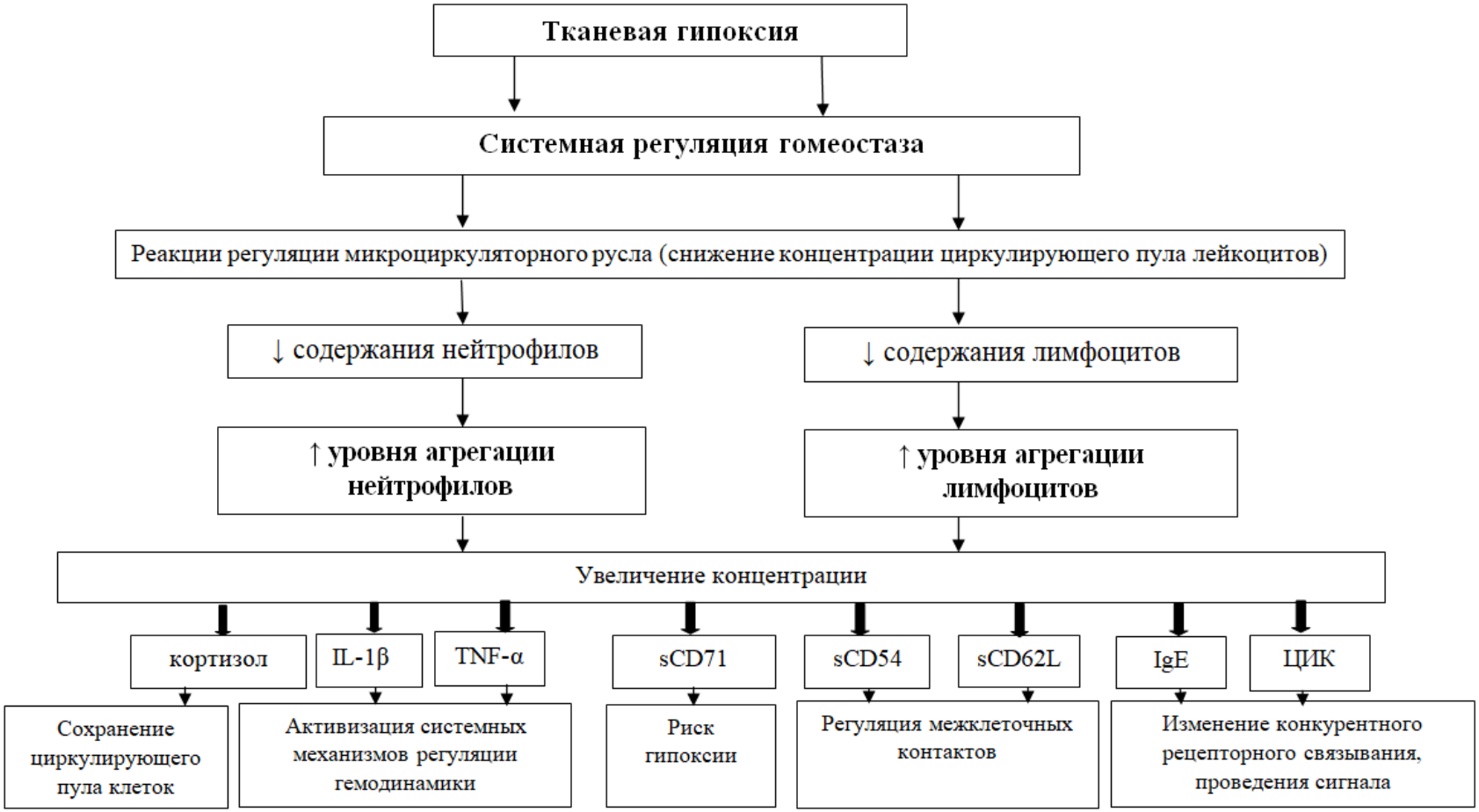


Рисунок 14 – Модель системной регуляции адаптации системы гомеостаза при повышенных уровнях агрегации нейтрофильных гранулоцитов и лимфоцитов в условиях тканевой гипоксии у жителей Арктики РФ

Глюкокортикоиды также увеличивают активность и эффективность связывания клеточных рецепторов (Калинченко Л.С. с соавт., 2013). Реакцию со стороны кортизола мы рассматриваем как механизм, препятствующий чрезмерной агрегации лейкоцитов. Широко известны противовоспалительные эффекты глюкокортикоидов, обусловленные их способностью ингибировать посредством белка липокортина (липомодулина) активность фосфолипазы A_2, которая участвует в гидролизе мембранных фосфолипидов.

Глюкокортикоиды ингибируют выход катепсина D из больших гранул нейтрофилов (Weismann U.N. et al., 1975), угнетают активность коллагеназы, резко снижают цитотоксичность гранулоцитов как in vivo, так и in vitro. Глюкокортикоиды обусловливают угнетение гена, кодирующего синтез циклооксигеназы-2 в очаге воспаления, прекращая тем самым формирование провоспалительных простагландинов. Кортизол обладает способностью подавлять синтез мукополисахаридов, ограничивающих связывание тканями воды и белков плазмы; в результате снижается интенсивность фибриноидной фазы реакции воспаления. Все это дает некоторое основание считать, что увеличение содержания кортизола, ассоциированное с повышенным уровнем агрегации лейкоцитов, является реакцией, направленной на восстановление гомеостаза и препятствующей развитию её патологического уровня.

IL-1ß индуцирует формирование мембранных рецепторов эндотелиоцитами (Watari K. et al., 2008), повышает контактное взаимодействие клеток, активирует выход клеток из сосудистого русла и синтез простагландинов (Данилова Г.А., 2013). Инициируют транскрипцию мРНК IL-1β гипоксия, изменения в системе свертывания крови и активизация системы комплемента. Для трансляции IL-1β требуется дополнительное стимулирование TNF-α, что пролонгирует миграцию лейкоцитов через экспрессию гена молекул селектинов клетками эндотелия (Griffin G.K. et al., 2012). Как уже упоминалось ранее, агрегация лейкоцитов вносит свой вклад в формирование гемодинамических реакций путем активизации нитритредуктазного пути

образования NO_2 и NO_3 кальций-независимой NO-синтетазой агрегированных лейкоцитов.

Известно, что адгезия лейкоцитов индуцирует их активацию и, прежде всего, их секреторную и миграционную способность. Способность регулировать активность экзоцитоза и дегрануляции обеспечивает гранулоцитам пролонгирование и усиление функциональных эффектов на аутокринном и паракринном уровнях (Пальцев М.А., Иванов А.А., 1995; Rodeberg D.A. et al., 1997). Повышение активности адгезии лейкоцитов совпадает с активизацией секреции нейтральных гидролитических ферментов, а затем и фагоцитарной, цитотоксической функций и цитокиновой реакции (Woo Y.L. et al., 2008; Gill C.M. et al., 2021). Агрегация лимфоцитов активирует и миграционную, и цитолитическую их активность.

Обобщение. Повышенные уровни агрегации эритроцитов и тромбоцитов венозной крови жителей Мурманской обл. ассоциированы с увеличением концентраций трансферрина, сывороточного его рецептора sCD71, молекул адгезии sCD54, sCD62L, реакциями продуктов цикла оксида азота NO-NO_2-NO_3-NO за счет повышения уровней NO_3, эндотелина-1, TNF-α и снижения концентрации адреналина. Выявление повышенных уровней агрегации эритроцитов и тромбоцитов демонстрирует недостаточность постоянно действующих адаптационных механизмов регуляции гемодинамики для сохранения оптимального уровня оксигенации и трофического обеспечения тканей. В этих условиях вначале пролонгируются уже задействованные механизмы регуляции, что усиливает эффекты их реализации, а затем может возникнуть необходимость активизации механизмов регуляции с использованием экономически невыгодных или рискованных альтернативных реакций, а также компенсаторных механизмов адаптации.

Повышенный уровень агрегированных лейкоцитов крови практически здоровых людей ассоциирован с увеличением концентрации трансферрина, его сывороточного рецептора sCD71, провоспалительных цитокинов IL-1ß, TNF-α

и кортизола на фоне резкого повышения концентрации молекул адгезии sCD54, sCD62L.

У жителей Мурманской обл. регрессионный анализ выявил, что фактором повышенной концентрации сывороточного рецептора к трансферрину (sCD71) выше физиологических пределов являются уровни альдостерона ниже физиологического диапазона (R^2=0,49, p < 0,05; коэффициенты регрессии значимы p < 0,05-0,001); к факторам повышенного уровня свободной молекулы межклеточной адгезии sCD54 выше физиологического предела относятся высокие концентрации mCD54, IgE, ЦИК IgG, также превышающие физиологические пределы (R^2=0,72, p = 0,001; коэффициенты регрессии значимы p < 0,05-0,01); высокие концентрации кортизола и IgE ассоциированы с повышенным уровнем свободного лиганда селектина sCD62L выше физиологических пределов (R^2=0,65, p = 0,002; коэффициенты регрессии значимы p < 0,05-0,01).

4.4 Функциональная роль сывороточных рецепторов лимфоцитов выше физиологических пределов содержания в реализации компенсаторных процессов у жителей арх. Шпицберген

У жителей арх. Шпицберген даже в период полярного дня выявлены очень высокие концентрации сывороточного рецептора к трансферрину (sCD71), превышающие верхние физиологические пределы в 2 раза у 25,83 % лиц старшей возрастной группы (36-55 лет у женщин и 35-60 лет у мужчин), независимо от пола, и свободной межклеточной молекулы адгезии (sCD54) – в 1,4 раза у 23,33 % мужчин независимо от возраста.

В таблицах 85 и 86 представлены статистически значимые различия средних значений параметров клеточного и гуморального компонентов иммунной системы, концентраций гормонов и нейромедиаторов в группах с высоким уровнем физиологической концентрации и концентрациями, превышающими

физиологические пределы, сывороточного рецептора к трансферрину и молекулы межклеточной адгезии у жителей арх. Шпицберген.

Таблица 85 – Параметры клеточного, гуморального компонентов иммунной системы, концентрация нейромедиатора дофамина при высоком уровне физиологической концентрации и концентрации выше физиологических пределов сывороточного рецептора к трансферрину у жителей арх. Шпицберген старшей возрастной группы (36-55 лет у женщин и 35-60 лет у мужчин), M ± m

Показатель, ед. изм.	Высокий уровень физиологической концентрации sCD71 (n = 29)	Концентрация sCD71 выше физиологического предела (n = 31)
Сывороточный рецептор к трансферрину sCD71, нг/мл	6247,31 ± 347,86	14051,82 ± 2640,92***
Лейкоциты, 10^9 кл/л	5,09 ± 0,26	4,04 ± 0,29**
Нейтрофильные гранулоциты, 10^9 кл/л	2,45 ± 0,18	1,85 ± 0,19**
Лимфоциты, 10^9 кл/л	2,14 ± 0,17	1,89 ± 0,12*
Т-лимфоциты к трансферрину CD71, 10^9 кл/л	0,31 ± 0,02	0,24 ± 0,01*
Т-лимфоциты с рецептором к IL-2 CD25+, 10^9 кл/л	0,34 ± 0,04	0,25 ± 0,02*
ФЛ, IgM, МЕ /мл	4,28 ± 0,05	6,03 ± 0,07**
ФЛ, IgG, МЕ/мл	3,34 ± 0,05	5,38 ± 0,06***
ФТ к-те, МЕ /мл	6,32 ± 0,22	9,15 ± 0,18***
Ds DNA, МЕ/мл	41,39 ± 0,14	63,39 ± 0,23**
IL-10, пг/мл	8,59 ± 1,24	17,52 ± 0,54***
IL-2, пг/мл	6,94 ± 0,48	3,67 ± 0,35***
IgE, МЕ/ мл	16,51 ± 7,37	78,92 ± 7,87***
ЦИК IgG, г/л	8,78 ± 0,75	18,16 ± 1,42***
Процент активных фагоцитов, %	75,08 ± 3,67	46,40 ± 4,90***
Дофамин, пг/мл	22,64 ± 2,10	43,68 ± 4,81 ***

Примечание – уровень статистической значимости: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – значимость различий с высоким уровнем физиологической концентрации sCD71.

На основании проведённого анализа установлено, что у жителей арх. Шпицберген очень высокие концентрации sCD71, превышающие физиологический предел, обусловливают снижение содержания клеток лейкоцитарного звена системы крови, преимущественно за счёт уменьшения уровней нейтрофильных гранулоцитов, лимфоцитов и циркулирующих Т-клеток с соответствующим мембранным рецептором CD71 ($r=-0,52$ – $-0,58$, $p < 0,01$).

Относительно свободной межклеточной молекулы адгезии sCD54 такой закономерности не выявлено.

Таблица 86 – Параметры клеточного, гуморального компонентов иммунной системы, концентрация норадреналина при высоком уровне физиологической концентрации и концентрации выше физиологических пределов свободной межклеточной молекулы адгезии у мужчин арх. Шпицберген, M ± m

Показатель, ед. изм.	Высокий уровень физиологической концентрации sCD54 (n = 31)	Концентрация sCD54 выше физиологического предела (n = 28)
Свободная межклеточная молекула адгезии sCD54, нг/мл	391,73 ± 8,92	551,36 ± 14,95**
ФЛ, IgM, МЕ /мл	4,07 ± 0,04	6,12 ± 0,08**
ФЛ, IgG, МЕ/мл	3,45 ± 0,05	5,64 ± 0,07***
ФТ к-те, МЕ /мл	6,06 ± 0,20	9,78 ± 0,19***
Ds DNA, МЕ/мл	35,44 ± 0,12	65,68 ± 0,20***
IL-10, пг/мл	10,01 ± 0,82	19,80 ± 0,72***
IgE, МЕ/ мл	16,68 ± 5,41	100,03 ± 4,41***
ЦИК IgG, г/л	9,59 ± 0,75	19,62 ± 1,17***
Процент активных фагоцитов, %	76,83 ± 1,53	48,62 ± 5,58***
Норадреналин, пг/мл	36,91 ± 1,12	55,80 ± 2,87**

Примечание – уровень статистической значимости: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – значимость различий с высоким уровнем физиологической концентрации sCD54.

Так, при увеличении концентрации sCD54 от верхнего предела физиологического уровня до границ, превышающих физиологический диапазон, содержание клеток лейкоцитарного звена системы крови и клеток с соответствующим мембранным рецептором не изменяется. Скорее всего, это связано с тем, что увеличение концентрации sCD54 в физиологических пределах от низкого к высокому уровню взаимосвязано со значительным снижением содержания лейкоцитов, лимфоцитов и мембранного рецептора молекулы адгезии mCD54.

Известно, что активизация Т-клеток с рецептором к трансферрину является необходимым этапом и предшествует развитию активности и дифференцировке Т-лимфоцитов под влиянием IL-2 (Steenblock E.R. et al., 2011). Повышенные концентрации внеклеточных рецепторов нарушают эту закономерность, снижая при этом и концентрации IL-2. Роль ингибиторного влияния повышенных

концентраций sCD71 объясняется тем, что IL-2 активно секретируется клетками только после появления мембранного рецептора к трансферрину (Alberti A. et al., 2003; Miller J.D. et al., 2012).

Очень высокие концентрации sCD71, превышающие физиологический предел, ассоциированы с повышенным уровнем дофамина (43,68 ± 4,81 пг/мл). По результатам регрессионного анализа фактором повышенного уровня sCD71 у жителей арх. Шпицберген являются повышенные концентрации дофамина, что подтверждается соответствующим уравнением регрессии: **sCD71 = 1,33 + +0,07*Дофамин** (R^2=0,58, p = 0,001; коэффициенты регрессии значимы, p < 0,05-0,001).

Повышенные концентрации дофамина в крови взаимосвязаны со снижением концентрации циркулирующих активированных Т-лимфоцитов и клеток с рецептором к трансферрину. Это может быть результатом гемодинамической реакции: дофамин участвует в вазодилатации, увеличивая объём фильтрации и расширяя коронарные, почечные и мезентериальные сосуды, что уменьшает сопротивление сосудов и увеличивает кровоток. Торможение проведения сигнала может происходить и в результате накопления моноаминов и пролонгирования их существования вследствие неэффективности транспорта и клиренса внеклеточных моноаминов. Накопление моноаминов ассоциировано со снижением энергетического ресурса клетки, концентраций мембранных ферментов и внутриклеточного pH.

Есть данные о том, что железо, которое играет важную роль в синтезе дофамина, может быть медиатором, связывающим дофамин и трансферрин. Дефицит железа может нарушить синтез дофамина, а его избыток – привести к гибели нейронов (Литвиненко И.В. с соавт., 2018). Система трансферрин/TfR2 рассматривается как важный механизм транспорта железа в дофаминергические нейроны чёрной субстанции. На поверхности нервных клеток в большом количестве экспрессируются TfR1, которые связывают комплекс трансферрин-железо и приводят к интернализации Fe^{3+} (Silvestri L. et al., 2014).

Железо обеспечивает энергию для метаболизма и хранения дофамина. Оно играет основополагающую роль в формировании D2-подобных рецепторов (рецепторов дофамина) в клетках головного мозга, поскольку дефицит или отсутствие данных рецепторов препятствует нормальному функционированию и развитию дофаминергических нейронов.

Распределение железа в тканях мозга отражает локализацию окончаний нейронов, ответственных за синтез γ-аминомасляной кислоты. Согласно существующим научным гипотезам, низкая концентрация железа может нарушать процессы деградации γ-аминомасляной кислоты и негативно влиять на активность нейронов, участвующих в синтезе дофамина (Романенко Н.А., 2024).

Некоторые исследования показывают, что дефицит железа изменяет дофаминергическую нейротрансмиссию: увеличивает концентрацию внеклеточного дофамина и снижает активность переносчика дофамина (DAT) и D2-рецепторов в полосатом теле (Pino J.M.V. et al., 2017).

Согласно логистической регрессии, значимыми фактором повышенных концентраций sCD54 выше физиологических пределов являются уровни норадреналина ($p<0,003$), sCD56 ($p<0,004$) и IL-6 ($p<0,003$), что подтверждается уравнением линейной регрессии: **sCD54 = 346,48 + 3,71*Норадреналин – 4,31*sCD56** ($R^2 = 0,39$, уравнение и коэффициенты регрессии значимы $p < 0,05$-$0,001$). Таким образом, у жителей арх. Шпицберген увеличение концентрации sCD54, превышающее физиологический предел, ассоциировано с увеличением уровня норадреналина и снижением концентрации sCD56.

У жителей арх. Шпицберген с увеличением концентрации сывороточных рецепторов sCD71 и sCD54 от верхнего предела физиологического уровня до концентраций выше физиологического диапазона на фоне подавления процессов активизации Т-клеток посредством IL-2 наблюдается повышение концентрации реагинов, аутоантител к фосфолипидам, фосфатидиловой кислоте и двухцепочечной ДНК. Выявлены значимые прямые корреляционные связи между концентрацией в крови внеклеточного пула рецепторов sCD71, sCD54 и уровнями IgE, аутоантител и ЦИК ($r = 0,56$-$0,72$; $p < 0,01$-$0,001$).

Активизация реагинового компонента иммунной защиты оправдана использованием мощного ресурса антителозависимого цитолиза базофилов, эозинофилов и повышением эффективности везикулярного транспорта. Статистическая значимость взаимосвязи заметно возрастает при анализе коэффициента корреляции среди случаев высоких концентраций sCD23 (>275,50 нг/мл) у 28 жителей Арктики (соответственно $r = 0,85$; $p < 0,001$).

Фосфатидиловая кислота входит во все комплексы фосфолипидов клеточной стенки (Jian Y. et al., 2012). Антитела к нативной ds DNA, проникнув в клетку, могут запускать как аномальную активацию, так и гибель клетки, а также клеточную трансформацию (Ruiz-Arguelles A., Alarcon-Segovia D., 1998). Увеличение уровней метаболитов с антигенными свойствами стимулирует интенсификацию синтеза аутоантител, при этом повышенные концентрации данных структур способствуют переключению синтеза IgM на IgG и пролонгируют период гуморального ответа (Добродеева Л.К. с соавт., 2014; Лютфалиева Г.Т., 2014).

Очень высокие уровни концентраций sCD25 (>11,87 нг/мл) у практически здоровых жителей арх. Шпицберген выявлены у 17 человек (14,16 %) и ассоциированы со снижением содержания CD25+ ($r = 0,73$; $p < 0,001$) и уровня IL-2 ($r = 0,78$; $p < 0,001$).

Ингибиторное влияние концентраций sCD71 и sCD54 выше физиологических пределов сопровождается дефицитом активных фагоцитов и усугубляется накоплением ЦИК, которые играют важную роль в механизмах иммунодепрессии путем фиксации на рецепторах лимфоцитов либо путем блокады эффекторных механизмов.

Пролонгированная циркуляция иммунных комплексов в системном кровотоке обуславливает их депонирование в тканях, включая базальную мембрану мелких сосудов и капилляров. Данный процесс влечет за собой нарушение микроциркуляции, повреждение структурных элементов тканей и некроз. Развитию указанных реакций способствуют нарушения гемодинамики с адгезией и агрегацией тромбоцитов, высвобождение вазоактивных аминов и

повышение проницаемости сосудистой стенки. В ходе исследования у 56,67 % обследованных лиц выявлена агрегация и лизис тромбоцитов. Кроме того, у жителей арх. Шпицберген частота агрегации лимфоцитов, нейтрофильных гранулоцитов и эритроцитов значительно выше, по сравнению с лицами, проживающими в Архангельской и Мурманской обл. (соответственно 10,83; 16,67 и 45,83 %). ЦИК взаимодействуют с клетками, экспрессирующими мембранные Fc-рецепторы и рецепторы к компонентам системы комплемента, что интенсифицирует процесс агрегации тромбоцитов при участии коллагена и фибрина. Аномально высокие концентрации ЦИК могут дезорганизовать микроциркуляцию, сопровождаясь нарушением кровоснабжения, а также изменениями в процессах миграции, экссудации и транссудации (Константинова Н.А., 1996).

Обобщение. Выявлено, что у жителей арх. Шпицберген даже в период полярного дня выявлены очень высокие концентрации сывороточного рецептора к трансферрину sCD71, превышающие верхние физиологические пределы в 2 раза у 25,83 % лиц старшей возрастной группы (36-55 лет у женщин и 35-60 лет у мужчин), независимо от пола, и свободной межклеточной молекулы адгезии (sCD54) – в 1,4 раза у 23,33 % мужчин независимо от возраста.

Очень высокие концентрации sCD71 выше физиологического предела обусловливают снижение содержания клеток лейкоцитарного звена системы крови преимущественно за счёт уменьшения уровней нейтрофильных гранулоцитов, лимфоцитов и циркулирующих Т-клеток с соответствующим мембранным рецептором CD71 ($r = -0,52 – -0,58$, $p < 0,01$). По результатам регрессионного анализа фактором повышенного уровня sCD71 у жителей арх. Шпицбреген являются повышенные концентрации дофамина, что подтверждается соответствующим уравнением регрессии: **sCD71 = 1,33 + 0,07*Дофамин** (R^2=0,58, $p = 0,001$; коэффициенты регрессии значимы $p < 0,05$-$0,001$). Повышенные концентрации дофамина в крови взаимосвязаны со снижением концентрации циркулирующих активированных Т-лимфоцитов и клеток с рецептором к трансферрину. Это может быть результатом гемодинамической реакции: дофамин

участвует в вазодилатации, увеличивая объём фильтрации и расширяя коронарные, почечные и мезентериальные сосуды, что уменьшает сопротивление сосудов и увеличивает кровоток. Торможение проведения сигнала может происходить и в результате накопления моноаминов и пролонгирования их существования вследствие неэффективности транспорта и клиренса внеклеточных моноаминов. Накопление моноаминов ассоциировано со снижением энергетического ресурса клетки, концентраций мембранных ферментов и внутриклеточного pH.

Согласно логистической регрессии, значимыми факторами повышенных концентраций sCD54 выше физиологических пределов являются сравнительно высокие уровни норадреналина ($p < 0,003$) и низкие концентрации sCD56 ($p < 0,004$), что подтверждается уравнением линейной регрессии: **sCD54 = 346,48 + 3,71*Норадреналин – 4,31*sCD56** (R^2=0,39, уравнение и коэффициенты регрессии значимы p<0,05-0,001).

У жителей арх. Шпицберген с увеличением концентрации сывороточных рецепторов sCD71 и sCD54 от верхнего предела физиологического уровня до концентраций выше физиологического диапазона на фоне подавления процессов активизации Т-клеток выше концентрации реагинов, аутоантител к фосфолипидам, фосфатидиловой кислоте и двухцепочечной ДНК. Выявлены значимые прямые корреляционные связи между концентрацией в крови внеклеточного пула рецепторов sCD71, sCD54 и уровнями IgE, аутоантител и ЦИК ($r = 0,56-0,72$; $p < 0,01-0,001$).

Таким образом, у жителей арх. Шпицберген чрезмерное накопление сывороточного рецептора к трансферрину и свободной межклеточной молекулы адгезии, обусловленное длительным периодом напряжения иммунной системы, связано с тканевой гипоксией, недостатком утилизации и клиренса продуктов метаболизма и проявляется активизацией цитолиза (синтезом цитофильных IgE и аутосенсибилизацией).

4.5 Функциональная роль сывороточных рецепторов лимфоцитов в реализации адаптивных процессов у лиц в условиях моделирования холодового воздействия в полярную ночь и полярный день

4.5.1 Комплексная оценка гематологических, гемодинамических, гормональных показателей, клеточного и гуморального компонентов иммунной системы у лиц при кратковременном холодовом воздействии

После кратковременного нахождения в холодовой камере в течение 5 минут при температуре -25ºС у обследованных лиц температура кожи руки снижалась с 34,28 ± 0,28 до 23,78 ± 0,62°С ($p < 0,001$) без значимых различий температуры тела и в ушном канале (36,80 ± 0,08 и 36,00 ± 0,80°С; $p = 0,356$). Систолическое и диастолическое артериальное давление существенно не изменялась при данных условиях (соответственно 123,88 ± 1,38 и 125,40 ± 1,44; $p = 0,096$; 75,78 ± 0,98 и 76,35 ± 0,987 мм рт. ст., $p = 0,477$).

До пребывания в холодовой камере агрегация эритроцитов была установлена у 36 человек (19,89 %), после общего охлаждения уровень выявления агрегации эритроцитов увеличился до 27,07 % (у 49 человек); у 15 обследуемых агрегация эритроцитов появилась после охлаждения, в 2 случаях (1,15 %) после пребывания на холоде она не проявилась, хотя до посещения климатической камеры была установлена. Агрегация тромбоцитов до климатической камеры установлена у 32 человек (17,68 %), после общего охлаждения агрегацию тромбоцитов выявили уже у 43 человек (23,78 %). Эти 11 человек входили в число тех 13 лиц, которые отреагировали на общее охлаждение появлением агрегации эритроцитов, снижением гематокрита и тромбокрита.

В таблице 87 представлено среднее содержание циркулирующих в венозной крови клеток до и после общего кратковременного охлаждения при повышенных концентрациях эндотелина-1, ирисина и мозгового натрийуретического пептида.

Таблица 87 – Среднее содержание циркулирующих в венозной крови клеток до и после кратковременного охлаждения при повышенных концентрациях эндотелина-1, ирисина и мозгового натрийуретического пептида, M ± m

Показатель, ед. изм.	Концентрация					
	Эндотелин-1, фмоль/мл		Ирисин, мкг/мл		Мозговой натрийуретический пептид, фмоль/мл	
	до	после	до	после	до	после
	2,60 ± 0,42	4,80 ± 0,81***	2,60 ± 0,42	4,80 ± 0,81***	83,55 ±6,52	286,83 ± 21,34***
Эритроциты, 10^{12} кл/л	4,68 ± 0,11	4,12 ± 0,19**	4,63 ± 0,13	4,22 ± 0,16*	4,53 ± 0,13	4,05 ± 0,11**
Тромбоциты, 10^9 кл/ л	226,4 ± 15,3	165,7 ± 18,3***	233,9 ± 14,7	155,3 ± 21,1**	232,6± 17,5	152,9 ± 15,2**
Лейкоциты, 10^9 кл/л	3,83 ± 0,14	2,76 ± 0,12**	3,61 ± 0,21	2,98 ± 0,23**	3,65 ± 0,15	2,75 ± 0,22*
Нейтрофилы, 10^9 кл/л	2,46 ± 0,13	1,57 ± 0,08***	2,37 ± 0,16	1,85 ± 0,12**	2,34 ± 0,15	1,68 ± 0,11**
Эозинофилы, 10^9 кл/л	0,16 ± 0,02	0,08 ± 0,01***	0,18 ± 0,03	0,11 ± 0,02*	0,17 ± 0,03	0,13 ± 0,02*
Моноциты, 10^9 кл/л	0,23 ± 0,03	0,16 ± 0,01*	0,23 ± 0,03	0,19 ± 0,03	0,16 ± 0,02	0,15 ± 0,02
Лимфоциты, 10^9 кл/л	1,75 ± 0,20	1,32 ± 0,17*	1,97 ± 0,16	1,64 ± 0,13*	1,85 ± 0,14	1,73 ± 0,14

Примечание – уровень статистической значимости: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – значимость различий при сравнении результатов до охлаждения.

Установлено, что высокие концентрации эндотелина-1 (>1,00 фмоль/мл) до посещения климатической камеры регистрировали у 63 обследуемых (34,81 %). Низкие исходные уровни эндотелина-1 (<0,50 фмоль/мл) установлены в 44 случаях (24,31 %). Увеличение концентраций эндотелина-1 отмечали у 42 человек (в 23,20 %; в среднем с 0,35 ± 0,05 до 2,08 ± 0,09 фмоль/мл; $p<0,001$); у всех этих людей исходные концентрации эндотелина-1 были низкими (<0,50 фмоль/мл). Повышение концентрации эндотелина-1 ассоциировано со снижением содержания циркулирующих эритроцитов (45 обследуемых, 24,86 %), тромбоцитов (46 человек, 25,41 %) и лейкоцитов (32 человека, 17,68 %), в том числе всех типов гранулоцитов, моноцитов и лимфоцитов ($p < 0,05$-$0,01$). Низкие концентрации эндотелина-1 (<0,30 фмоль/мл) ассоциированы, напротив, с повышением содержания эритроцитов и отсутствием реакции снижения концентраций циркулирующих лейкоцитов после общего охлаждения (табл. 87).

Повышение концентрации ирисина в сыворотке крови (>3,00 мкг/мл) после общего охлаждения отмечалось у 39 обследуемых (21,55 %) и ассоциировано со снижением содержания циркулирующих лейкоцитов, преимущественно за счет нейтрофильных гранулоцитов (табл. 87). Во всех случаях повышения концентрации ирисина после общего охлаждения (39 человек) увеличивалась и концентрация эндотелина-1. Срочный липолиз бурой жировой ткани под влиянием ирисина в условиях общего охлаждения индуцируется на фоне вазоконстрикции с повышенными концентрациями эндотелина-1.

Повышение концентрации мозгового натрийуретического пептида Nt-pro-BNP в крови после кратковременного общего охлаждения отмечено у 33 обследуемых (в среднем с 83,55 ± 6,52 до 286,83 ± 21,34 фмоль/мл; $p < 0,001$) и взаимосвязано со снижением содержания циркулирующих эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, преимущественно за счет нейтрофильных гранулоцитов (табл. 87). Напряжение механизмов сохранения внутриклеточного давления путем удержания натрия против градиента плотности также совпадало с высокими концентрациями эндотелина-1.

Установлено, что вазоконстрикция и недостаточность вазодилатации сопровождаются снижением концентрации циркулирующих клеток крови. Наиболее вероятным механизмом такого быстрого снижения концентрации клеток крови является перераспределение их из циркулирующего пула в маргинальный с увеличением активности адгезии клеток к эндотелию и друг к другу. Повышению активности адгезии способствует и увеличение секреции молекул адгезии эндотелиоцитами под влиянием эндотелина-1 (Kowalczyk A. et al., 2015). Известно, что даже незначительное снижение концентрации циркулирующих в крови клеток обусловливает срочные реакции с участием целого комплекса биологически активных веществ и, несколько позднее, выход клеток из депо, восстанавливающих гомеостаз. Между циркулирующими и пристеночными клетками устанавливается динамическое равновесие, которое постоянно смещается в сторону увеличения или уменьшения обеих составляющих

его частей. Изменение соотношения циркулирующего и пристеночного пулов регулируется катехоламинами и пролонгируется кортизолом (Chrousos G.P., 2000; Ostrander M.M., 2006).

Охлаждение обусловливает реакцию катехоламинов и серотониновых вазомоторных аминов, вызывает дегрануляцию тканевых базофилов и отек дермы за счет действия медиаторов, что приводит к инфильтрации мононуклеарами, нейтрофилами, эозинофилами и повреждению эндотелия с отложением иммунных комплексов (Soter N.A., 1993). Под воздействием холода на организм человека происходит снижение скорости кровотока в месте контакта с холодом, активация влияния симпатической нервной системы с увеличением концентрации ее медиаторов (Шаповалов К.Г. с соавт., 2008; De Robertis E. et al., 2015; Zarubin A.A. et al., 2017). Повышение концентрации катехоламинов и кортизола в крови при столь кратковременном общем охлаждении выявлено исключительно редко (2,76 %). Повышение концентрации дофамина в пределах нормы (<30 пг/мл) установлено в 1 случае, уровни норадреналина повышались у 2 обследуемых лиц, адреналина – у одного; незначительное увеличение концентрации кортизола после общего охлаждения установлено у одного человека, и оно совпадало с повышением уровня норадреналина.

Наиболее выраженно снижаются после охлаждения концентрации циркулирующих нейтрофилов:

– у лиц с нормальным исходным содержанием нейтрофилов в крови статистически значимых изменений концентраций норадреналина и адреналина в крови не установлено (112,55 (24,80-344,68) и 70,62 (45,37-276,60) пг/мл, 39,01 (16,16-66,08) и 34,17 (25,40-68,62) пг/мл). На фоне нейтропении концентрации норадреналина и адреналина также не изменяются [229,80 (200,00-361,72) и 190,66 (56,60-234,04) пг/мл, адреналина 28,95 (20,76-43,84) и 30,00 (23,08-34,64) пг/мл];

– у лиц с нейтропенией установлено повышение концентрации эндотелина-1 в среднем с 0,36 (0,24-0,48) до 0,77 (0,25-1,19) фмоль/мл, p = 0,028; частота регистрации реакции эндотелина-1 на фоне нейтропении составила

62,50 %. При нормальном уровне содержания нейтрофилов повышение концентрации эндотелина-1 регистрировали в 3 раза реже (в 20,00 ± 4,45 %), а средние его уровни не различались до и после посещения климатической камеры.

Таким образом, снижение концентрации циркулирующих клеток при общем охлаждении при -25 ºС в течение 5 минут обусловлено повышением концентрации в крови эндотелина-1. Эндотелины определяют уровень перфузии крови в дистальных отделах артериального русла и степень выраженности вазодилатации, что может обусловливать нарушение метаболизма. Низкие концентрации эндотелина-1 индуцируют вазодилатацию посредством оксида азота; кроме того, концентрации эндотелина-1 (<0,30 фмоль/мл) ассоциированы с отсутствием реакции перераспределения лейкоцитов в маргинальный пул. Низкие уровни эндотелина-1 в сыворотке крови после общего охлаждения и снижение его концентрации (37 человек) обусловливают повышение содержания эритроцитов у 20,44 % (42 человека). Подобная закономерность ещё более выражена в отношении изменений концентрации циркулирующих тромбоцитов.

Итак, после общего охлаждения при -25 ºС в течение 5 минут частота регистрации агрегации эритроцитов и тромбоцитов, повышаясь на 6-7 %, достигает соответственно 27,07 и 23,78 %. Увеличение частоты агрегации эритроцитов и тромбоцитов при таком кратковременном общем охлаждении обусловлено повышением концентрации в крови эндотелина-1 в 23,20 % случаев. Вазоконстрикция эндотелином-1 формируется в случаях низкого исходного уровня содержания эндотелина-1 и сопровождается перераспределением циркулирующего пула клеток в маргинальный пул, а также повышением концентраций в крови ирисина и мозгового натрийуретического пептида (соответственно в 21,55 и 18,23 %). Реактивное увеличение концентраций катехоламинов и кортизола при столь кратком воздействии общего охлаждения наблюдали крайне редко (2,76 %).

4.5.2 Влияние концентрации сывороточных рецепторов к трансферрину и молекулы межклеточной адгезии на функциональную активность клеток крови у лиц в условиях моделирования холодового воздействия в полярную ночь и полярный день

Под влиянием общего кратковременного охлаждения у 32,21 % и 28,81 % обследованных лиц (28 из 118 и 34 из 118) повышаются концентрации sCD71 (с 170 ± 50 до 2018 ± 552 нг/мл; $p < 0,001$) и sCD54 (с 141,95 ± 41,99 до 220,34 ± 43,00 нг/мл; $p < 0,001$). При этом наиболее активное сбрасывание рецепторов к трансферрину и молекулы межклеточной адгезии происходит у людей в полярную ночь (36,36 % против 14,63 %) относительно полярного дня.

Повышение концентрации внеклеточного рецептора к трансферрину сопровождалось увеличением концентрации в крови самого транспортного белка – трансферрина (с 371,40 ± 77,90 до 848,20 ± 102,67 мг/дл; $p < 0,001$). Экспрессия гена CD71 регулируется не только наличием железа, но также внеклеточным и внутриклеточным оксидативным стрессом, индуцированным реактивными продуктами кислорода, такими как H_2O_2 и NO (Shipp M., Look A., 1993). Увеличение концентрации sCD71 после кратковременного охлаждения ассоциировано с повышением общего содержания лейкоцитов в периферической венозной крови (с $4,95 \pm 0,21$ до $5,86 \pm 0,19 \times 10^9$ кл/л; $p < 0,05$) за счет нейтрофильных гранулоцитов (с $2,72 \pm 0,11$ и $3,17 \pm 0,14 \times 10^9$ кл/л; $p < 0,05$) преимущественно с 2 и 3 сегментами ядер (соответственно, $0,86 \pm 0,07$ и $1,15 \pm 0,10 \times 10^9$ кл/л; $p < 0,01$; и $1,32 \pm 0,11$ и $1,68 \pm 0,12 \times 10^9$ кл/л; $p < 0,01$), лимфоцитов (с $1,78 \pm 0,23$ и $2,05 \pm 0,22 \times 10^9$ кл/л; $p < 0,05$) без статистически значимых изменений со стороны содержания эозинофилов ($0,10 \pm 0,03$ и $0,13 \pm 0,03 \times 10^9$ кл/л) и базофилов ($0,03 \pm 0,01$ и $0,03 \pm 0,01 \times 10^9$ кл/л).

Подобная закономерность установлена при изучении концентрации свободной межклеточной молекулы адгезии у лиц под влиянием общего кратковременного охлаждения. Повышение концентрации sCD54 ассоциировано с

увеличением общего содержания лейкоцитов в венозной крови (с $5,84 \pm 0,24$ до $6,53 \pm 0,19 \times 10^9$ кл/л; $p < 0,01$) за счет нейтрофильных гранулоцитов (с $2,74 \pm 0,12$ до $3,47 \pm 0,19 X 10^9$ кл/л; $p < 0,01$), преимущественно с 2 и 3 сегментами ядер (соответственно с $0,71 \pm 0,06$ до $1,09 \pm 0,11 \times 10^9$ кл/л; $p < 0,01$ и с $1,24 \pm 0,11$ до $1,47 \pm 012 \times 10^9$ кл/л; $p < 0,01$) и лимфоцитов (с $2,37 \pm 0,28$ до $2,73 \pm 0,22 \times 10^9$ кл/л; $p < 0,05$) без статистически значимых изменений со стороны содержания эозинофилов ($0,11 \pm 0,02$ и $0,14 \pm 0,03 \times 10^9$ кл/л) и базофилов ($0,03 \pm 0,01$ и $0,03 \pm 0,01 \times 10^9$ кл/л). При низком уровне содержания сегментоядерных нейтрофилов (соответственно $2,02 \pm 0,19 \times 10^9$ кл/л; $p < 0,05$) и лимфоцитов ($1,78 \pm 0,15 \times 10^9$ кл/л; $p < 0,05$) увеличения концентрации внеклеточного пула рецепторов в ответ на общее охлаждение не наблюдали.

Таким образом, повышение концентрации сывороточного рецептора к трансферрину и свободной молекулы адгезии после общего охлаждения регистрировали у лиц со сравнительно высоким содержанием гранулоцитов (более 3×10^9 кл/л) и мононуклеаров (более 2×10^9 кл/л). «Сбрасывание» рецепторов под влиянием общего охлаждения происходит только при достаточном резерве клеток для обеспечения реакции гемодинамики на холод.

Представляло интерес выяснить, имеются ли изменения функциональной активности лимфоцитов в венозной крови после пребывания в климатической камере у лиц, реагирующих повышением концентрации sCD71 и sCD54. В таблице 88 представлено среднее содержание фенотипов лимфоцитов в венозной крови у лиц, реагирующих на общее охлаждение повышением концентрации sCD54 и sCD71, до и после климатической камеры.

Таблица 88 – Содержание фенотипов лимфоцитов в венозной крови у лиц, реагирующих на общее охлаждение повышением концентрации sCD54 и sCD71, до и после климатической камеры, M ± m

Параметр, 10^9 кл/л	Группа лиц с увеличением концентрации sCD54 (с 141,95 ± 41,99 до 220,34 ± 43,00 нг/мл; p < 0,001)		Группа лиц с увеличением концентрации sCD71 (со 170 ± 5 до 2018 ± 552 нг/мл; p < 0,001)	
	до климатической камеры	после климатической камеры	до климатической камеры	после климатической камеры
Лимфоциты	2,37 ± 0,28	2,73 ± 0,22*	1,78 ± 0,23	2,05 ± 0,22*
CD3+	0,98 ± 0,10	0,49 ± 0,03***	0,92 ± 0,06	0,40 ± 0,04***
CD25+	0,56 ± 0,04	0,32 ± 0,05**	0,50 ± 0,03	0,30 ± 0,04**
CD71+	0,48 ± 0,05	0,28 ± 0,03**	0,56 ± 0,03	0,29 ± 0,02
HLADRII	0,38 ± 0,05	0,26 ± 0,03*	0,38 ± 0,03	0,27 ± 0,03*
CD4+	0,40 ± 0,04	0,30 ± 0,03*	0,45 ± 0,04	0,30 ± 0,03***
CD8+	0,29 ± 0,07	0,19 ± 0,06**	0,27 ± 0,04	0,17 ± 0,05*
CD56+	0,28 ± 0,04	0,20 ± 0,04*	0,24 ± 0,04	0,15 ± 0,03**
CD54+	0,32 ± 0,05	0,20 ± 0,02**	0,31 ± 0,03	0,20 ± 0,02**

Примечание – уровень статистической значимости: ** p < 0,01, *** p < 0,001 – значимость различий при сравнении результатов до климатической камеры.

Как видно из представленных данных, у лиц, реагирующих на кратковременное охлаждение повышением концентрации sCD54 и sCD71, торможение рециркуляции лимфоцитов происходит на фоне довольно значительного снижения функциональной активности всех изучаемых в работе фенотипов лимфоцитов. При повышении внеклеточного пула рецепторов в ответ на охлаждение увеличиваются концентрации кортизола (с 220,06 ± 30,05 до 375,87 ± 20,36 нмоль/л; p < 0,001), ЦИК IgA (с 0,10 ± 0,06 до 0,60 ± 0,10 г/л; p < 0,001), IgE (с 55,73 ± 8,38 до 77,94 ± 7,71 МЕ/мл; p < 0,01) и снижается процент активных нейтрофильных гранулоцитов (с 73,86 ± 3,26 до 61,86 ± 2,69 %; p < 0,01), интенсивность фагоцитоза (с 5,38 ± 0,28 до 4,28 ± 0,17 шт.; p < 0,05) без изменений со стороны содержания провоспалительных цитокинов IL-1β (2,39 ± 0,45 и 2,33 ± 0,32 пг/мл), IL-6 (4,93 ± 0,19 и 4,85 ± 0,24 пг/мл) и TNF-α (14,67 ± 1,17 и 13,15 ± 1,34 пг/мл), находящихся в физиологических пределах.

Возникает вопрос: при каком исходном содержании клеток лейкоцитарного звена системы крови до пребывания в климатической камере у обследованных

лиц происходит увеличение концентрации свободного рецептора к трансферрину и межклеточной молекулы адгезии?

В таблице 89 представлены средние данные об исходном содержании клеток лейкоцитарного звена системы крови у лиц до посещения холодовой камеры, реагирующих на кратковременное охлаждение повышением, снижением или отсутствием изменения концентрации свободной межклеточной молекулы адгезии sCD54.

Установлено, что у лиц, реагирующих на кратковременное общее охлаждение повышением концентрации sCD54, выше исходное содержание лейкоцитов, преимущественно за счет уровней лимфоцитов, моноцитов и сегментоядерных нейтрофилов. Таким образом, увеличение концентрации sCD54 после воздействия холодом сочетается с заметным повышением содержания всех типов ядросодержащих клеток за счет перераспределения миелоидных клеток из циркулирующего пула в маргинальный.

Таблица 89 – Исходное содержание клеток лейкоцитарного звена системы крови до холодовой камеры у лиц, реагирующих на кратковременное охлаждение повышением, снижением и отсутствием изменения концентрации свободной межклеточной молекулы адгезии sCD54, M ± m

Клетки лейкоцитарного звена системы крови, 10^9 кл/л	Увеличение концентрации sCD54 (с 141,95 ± 41,99 до 220,34 ± 43,00 нг/мл; p < 0,001)	Снижение концентрации sCD54 (с 235,82 ± 29,18 до 103,54 ± 24,44 нг/мл; p < 0,001)	Концентрация sCD54 не изменяется (с 176,77 ± 32,87 до 187,78 ± 39,46 нг/мл; p < 0,001)
Лейкоциты	5,84 ± 0,24	4,78 ± 0,22**	4,79 ± 0,27**
Лимфоциты	2,54 ± 0,28	1,92 ± 0,11**	1,78 ± 0,17**
Моноциты	0,48 ± 0,08	0,34 ± 0,06***	0,28 ± 0,07***
Палочкоядерные нейтрофилы	0,19 ± 0,03	0,22 ± 0,04	0,10 ± 0,03***
Сегментоядерные нейтрофилы	2,55 ± 0,16	2,20 ± 0,22**	2,52 ± 0,21
Нейтрофилы	2,74 ± 0,18	2,42 ± 0,20**	2,62 ± 0,25
Эозинофилы	0,08 ± 0,02	0,10 ± 0,03	0,11 ± 0,03

Примечание – уровень статистической значимости: ** p < 0,01; *** p < 0,001 – значимость различий при сравнении с группой лиц, реагирующих увеличением sCD54.

В таблице 90 представлены средние данные об исходном содержании клеток лейкоцитарного звена системы крови у лиц до посещения холодовой камеры, реагирующих на кратковременное охлаждение повышением, снижением или отсутствием изменения концентрации сывороточного рецептора к трансферрину sCD71.

Установлено, что при повышении концентрации sCD71 после пребывания в холодовой камере исходное содержание клеток лейкоцитарного звена системы крови у обследованных лиц было ниже.

Таблица 90 – Исходное содержание клеток лейкоцитарного звена системы крови до холодовой камеры у лиц, реагирующих на кратковременное охлаждение повышением, снижением и отсутствием изменения со стороны содержания свободного рецептора к трансферрину sCD71, M ± m

Клетки лейкоцитарного звена системы крови, 10^9 кл/л	Увеличение концентрации sCD71 (со 170 ± 5 до 2018 ± 552 нг/мл; p < 0,001)	Снижение концентрации sCD71 (с 2401 ± 648 до 617 ± 38 нг/мл; p < 0,001)	Концентрация sCD71 не изменяется (с 195 ± 27 до 188 ± 14 нг/мл; p < 0,001)
Лейкоциты	4,95 ± 0,31	4,91 ± 0,19	5,38 ± 0,32*
Лимфоциты	1,79 ± 0,23	1,87 ± 0,14	2,09 ± 0,19**
Моноциты	0,31 ± 0,06	0,39 ± 0,03	0,42 ± 0,09**
Палочкоядерные нейтрофилы	0,12 ± 0,02	0,23 ± 0,06***	0,21 ± 0,06***
Сегментоядерные нейтрофилы	2,60 ± 0,16	2,20 ± 0,20**	2,51 ± 0,21
Нейтрофилы	2,72 ± 0,15	2,43 ± 0,17**	2,72 ± 0,25
Эозинофилы	0,10 ± 0,03	0,20 ± 0,05**	0,12 ± 0,02
Базофилы	0,03 ± 0,001	0,02 ± 0,001	0,03 ± 0,001

Примечание – уровень статистической значимости: * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001 – значимость различий при сравнении с группой лиц, реагирующих увеличением sCD71.

Обобщение. Под влиянием общего кратковременного охлаждения у 32,21 % и 28,81 % обследованных лиц в крови повышаются концентрации sCD54 и sCD71 в 2 и 12 раз соответственно; наиболее активное сбрасывание рецепторов к трансферрину и молекулы межклеточной адгезии происходит у лиц в полярную ночь. Повышение концентрации sCD71 сопровождается увеличением в крови уровня транспортного белка – трансферрина (p < 0,001). Повышение концентрации sCD54 и sCD71 выявлено у лиц со сравнительно высоким

содержанием нейтрофильных гранулоцитов (более 3×10^9 кл/л) и лимфоцитов (более 2×10^9 кл/л), $p < 0,01$, т.е. сбрасывание рецепторов к трансферрину и молекулы адгезии под влиянием общего кратковременного охлаждения происходит только при достаточном резерве клеток для обеспечения реакции гемодинамики на холод. Повышение концентрации sCD54 и sCD71 после холодового воздействия происходит на фоне значительного снижения на 40-50 % функциональной активности зрелых Т-лимфоцитов, активированных Т-лимфоцитов с рецептором к IL-2, трансферрину, а также снижения в пределах физиологических границ процента активных нейтрофильных гранулоцитов ($p < 0,01$) и интенсивности их фагоцитоза с увеличением концентраций кортизола ($p < 0,001$), ЦИК IgA ($p < 0,001$), IgE ($p < 0,01$) без изменений со стороны уровней провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-6 и TNF-α.

Показано, что процессы миграции и перфузии клеток обусловлены существенным снижением скорости кровотока в капиллярной сети сосудистого русла, что характерно для условий общего охлаждения. Данное явление способствует адгезии клеток к стенкам капилляров с их последующим выходом за пределы сосудов. Селективный отбор прилипающих клеток обеспечивается молекулами адгезии. В очагах воспаления соответствующие молекулы эндотелия связываются с лейкоцитами и передают сигналы, необходимые для трансэндотелиальной миграции, которая регулируется взаимодействием CD47 и сигнального регуляторного белка (SIRPα) лейкоцитов. Взаимодействие лигандов с рецептором CD47 инициирует передачу сигнала в клетках эндотелия, стимулирующей трансэндотелиальную миграцию. Модуляция активности эндотелиальных клеток под воздействием провоспалительных цитокинов сопровождается образованием брешей и увеличением их проницаемости. При этом свободная межклеточная молекула адгезии sCD54 способна конкурировать с мембранной формой CD54 за связывание с антигенами LFA-1 и Mac-1 на поверхности лимфоцитов и моноцитов, что приводит к снижению адгезии лейкоцитов к эндотелию. Экспрессия гена CD71 регулируется не только наличием железа, но также внеклеточным и внутриклеточным оксидативным стрессом,

индуцированным активными формами кислорода, такими как H_2O_2 и NO. Наличие внутриклеточных активных продуктов кислорода необходимо для Т-клеточной активации и секреции IL-2 (Harris N.L. et al., 1994).

Гемодинамическая реакция на охлаждение ассоциирована с увеличением частоты регистрации агрегации эритроцитов и тромбоцитов на 6-7 %, повышением концентрации эндотелина-1 (в 23,20 % случаев), ирисина (21,55 %) и мозгового натрийуретического пептида (18,23 %).

4.6 Механизм образования сывороточных рецепторов

Образование внеклеточной формы рецептора (свободной, сывороточной, растворимой, циркулирующей), лишенной внутриклеточного и трансмембранного доменов, может происходить в результате механизмов протеолитического шеддинга (отщепления рецепторов от клеточной поверхности и их высвобождения в экстрацелюлярное пространство), альтернативного сплайсинга мРНК (образования нескольких зрелых мРНК из одной прематричной РНК), кэппинга, при котором рецепторы концентрируются на одном участке клетки, образуя шапочку «кэп», и затем интернализуются в результате эндоцитоза, агрегации гетеродимеров, а также высвобождения рецепторов из внеклеточных везикул, таких как экзосомы и микровезикулы (Самодова А.В., 2025).

В результате протеолитического шеддинга происходит отделение антигенов от клеточной мембраны, что приводит к уменьшению плотности мембранных антигенов и, как следствие, к увеличению концентрации растворимых форм этих антигенов в межклеточном пространстве.

Соединение рецепторов и лигандов обеспечивает образование транспортного тоннеля, через который гидрофильные вещества, заряженные молекулы и ионы могут проникать внутрь клетки или, наоборот, выходить наружу. Для почти мгновенного высвобождения из клетки биологически активных веществ достаточно появления на мембране клетки 3 сшитых Fc-фрагментов.

Образование бляшек (patching) не требует затрат энергии и происходит за счет нековалентных связей, формирование шапочек (capping) требует поступления энергии, происходит только при температуре 37 °С и угнетается факторами микротрубочек и микрофиламентов. В результате кэппинга (рис.16) участок наружной мембраны вместе с образующимися шапочками инвагинируется внутрь клетки, и клетки активируются.

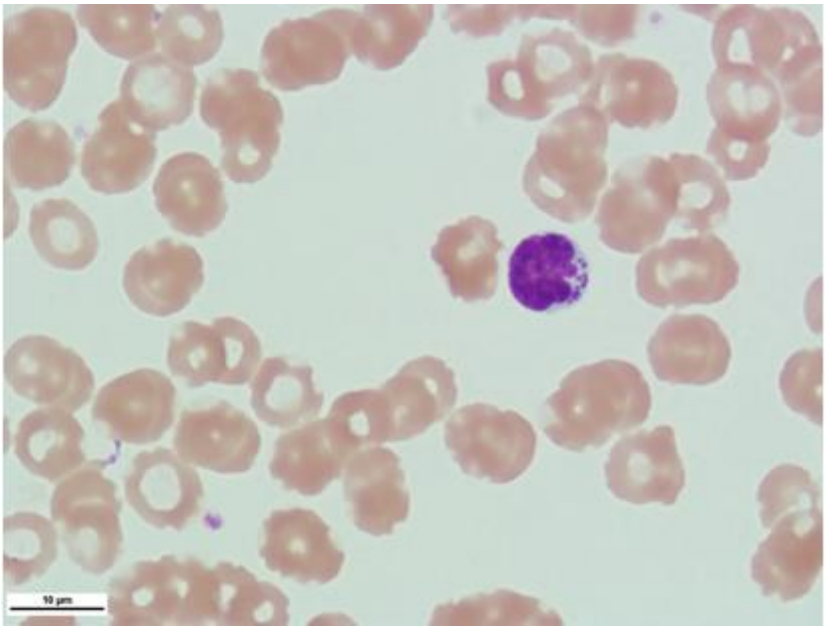


Рисунок 16 – Кэппинг, признаки активации, подвижности лимфоцита
Периферическая венозная кровь. Окраска по Романовскому-Гимзе. х1000

В случае образования бляшки происходит её эндоцитоз или рассредоточение рецепторов по мембране без активации клеточной поверхности. Таким образом, контрольные механизмы клеточной поверхности регулируют взаимодействие, активацию, движение и рост клеток (Добродеева Л.К., Самодова А.В., 2024).

Важную роль в механизме образования внеклеточных форм рецепторов отводится аденилатциклазной системе, которая передаёт внешние сигналы внутрь клетки, что приводит к изменению ее активности путем активации протеинкиназ.

Уровень активации клетки и специфика её ответа напрямую зависят от концентрации цАМФ и его взаимодействия с соответствующими макромолекулами внутри клетки. Параллельное двукратное снижение внеклеточных концентраций цАМФ и цГМФ совпадает с увеличением пула свободных рецепторов у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген. Данное изменение, по всей видимости, создает условия для повышения функциональной активности указанных рецепторов (Самодова А.В. с соавт., 2024). На рисунке 17 представлено графическое изображение образования свободных рецепторов с участием аденилатциклазной системы.

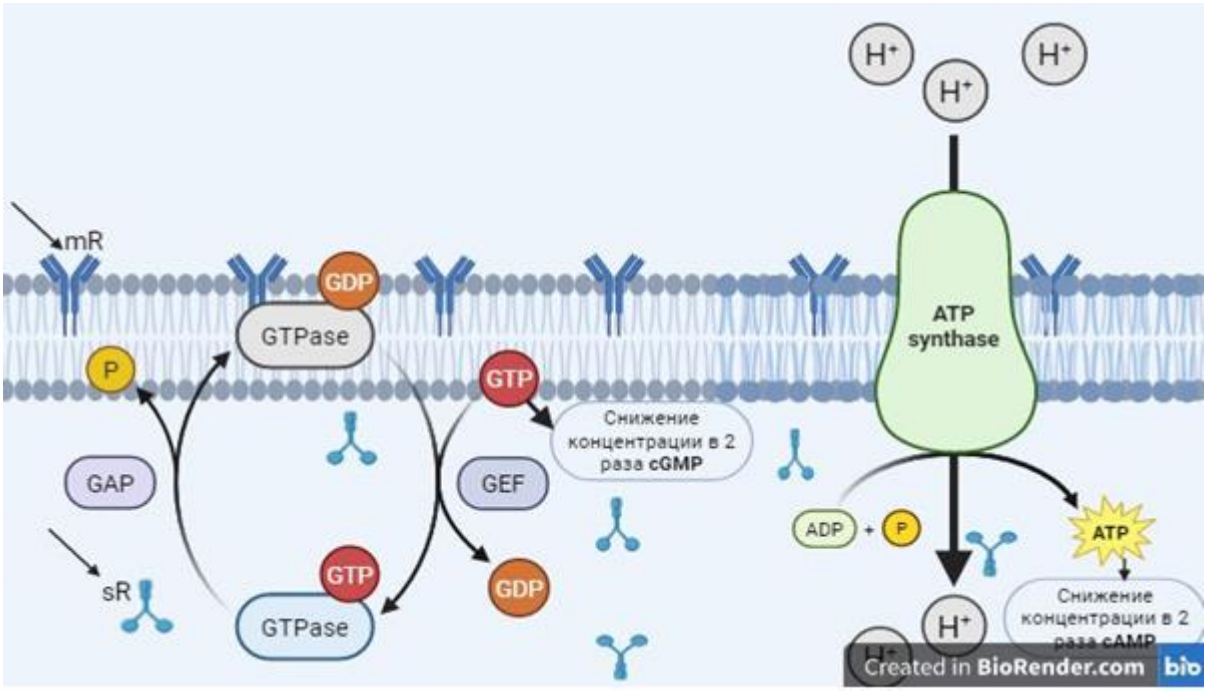


Рисунок 17 – Графическое изображение образования свободных рецепторов с участием аденилатциклазной системы

Обозначения: mR – мембранный рецептор, sR – свободный рецептор, ATP synthase – аденозинтрифосфатсинтаза, ADP – аденозиндифосфат, ATP – аденозинтрифосфат, P – протеинкиназа, cAMP – циклический аденозинмонофосфат, cGMP-циклический гуанозинмонофосфат, GEF – фактор обмена гуаниновых нуклеотидов, GDP – гуанозиндифосфат, GTP – гуанозинтрифосфат, GTPase – фермент, который активен при связывании с GTP и неактивен при связывании с GDP (Самодова А.В., 2025).

Несмотря на возможные колебания, концентрация цАМФ и цГМФ во внеклеточной среде всегда в 3-10 раз выше, чем внутри клеток, и не имеет тенденции к снижению до внутриклеточных значений. Концентрации

аденилатциклаз внутри и снаружи клетки устанавливаются за счет их активного транспорта из цитозоля против градиента концентрации, при этом внутриклеточные метаболические процессы не оказывают влияния на это распределение (Werner K. et al., 2011).

Метаболизм клетки и клеточная активность также влияют на шеддинг, поскольку активация протеаз и внутриклеточных сигнальных путей, регулирующих шеддинг, зависит от клеточного состояния и активности. Так, концентрация сывороточных рецепторов трансферрина (sCD71) в крови зависит от метаболизма железа в клетке. При повышенной потребности клеток в железе увеличивается число рецепторов трансферрина, соответственно, возрастает и концентрация sCD71 в крови. При избытке железа концентрация sCD71 снижается (Добродеева Л.К. с соавт., 2013, 2023).

Обобщение. На основании результатов, представленных в главах 3 и 4, определены функции сывороточных рецепторов лимфоцитов в реализации адаптивных и компенсаторных процессов у жителей, проживающих в Архангельской, Мурманской обл. и арх. Шпицберген, и показаны на рис. 18-20.

<table>
<tr><th>Архангельская область</th><th colspan="2">Мурманская область</th><th>Арх. Шпицберген</th></tr>
<tr><td colspan="4">Увеличение концентрации сывороточных рецепторов лимфоцитов в физиологических пределах</td></tr>
<tr><td>sCD71, sCD54, sCD62L, sCD23, sCD25, sCD16, sCD56, sApo-1/Fas, FasL</td><td>sCD25, sCD16, sCD56</td><td>sCD71, sCD54, sCD62L,sCD23, sApo-1/Fas, FasL</td><td>sCD71, sCD54, sCD62L, sCD23, sCD25, sCD16, sCD56, sApo-1/Fas, FasL</td></tr>
<tr><td colspan="2">Активизация клеток лейкоцитарного звена системы крови, Т- и В-лимфоцитов и клеток по соответствующему сигнальному пути</td><td colspan="2">Подавление клеток лейкоцитараного звена системы крови, ингибиция клеточной активизации, пролиферации, дифференцировки, межклеточного взаимодействия и апоптоза</td></tr>
<tr><td colspan="2">Активизация цитокиновой регуляции (увеличение уровней IL-1β и IL-10)</td><td colspan="2">Подавление цитокиновой регуляции (снижение концентрации IL-1β и IL-10)</td></tr>
<tr><td colspan="4">Поддержание гомеостаза в организме</td></tr>
<tr><td>Поддержание концентрации IgA, IgM, IgG и увеличение уровней IgE</td><td colspan="2">Увеличение концентрации IgA, IgM, IgG и снижение уровней IgE</td><td>Поддержание концентрации IgA, IgM, IgG и снижение уровней IgE</td></tr>
<tr><td colspan="4">Участие в клиренсе продуктов активизации лимфоцитов с формированием иммунных и не иммунных циркулирующих комплексов, способствуя их клиренсу (увеличение концентрации ЦИК IgA, IgM, IgG)</td></tr>
<tr><td colspan="4">Активизация фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов</td></tr>
<tr><td>Активизация гормональной регуляции (увеличение концентрации кортизола, альдостерона, тиреодных и половых гормонов)</td><td colspan="2">Активизация гормонов кортизола, ФСГ, ЛГ и подавление альдостерона, ТТГ, пролактина, прогестерона, тестостерона</td><td>Активизация гормонов кортизола, женских половых гормонов, подавление эстрадиола альдостерона, ТТГ</td></tr>
<tr><td colspan="4">Активизация гемодинамической реакции (увеличение концентрации эндотелина-1, Nt-pro-BNP, ирисина)</td></tr>
<tr><td colspan="4">Регуляция физиологических процессов</td></tr>
<tr><td>Увеличение концентрации катехоламинов</td><td colspan="3">Увеличение концентрации норадреналина и дофамина без изменений уровня адреналина</td></tr>
<tr><td colspan="4">Снижение концентрации в 2 раза цАМФ, цГМФ</td></tr>
<tr><td>Адаптивный процесс</td><td colspan="2">Компенсаторно-адаптивный процесс</td><td>Компенсаторный процесс</td></tr>
</table>

Рисунок 18 – Функции сывороточных рецепторов лимфоцитов в физиологических пределах содержания в реализации адаптивных и компенсаторных процессов у жителей Архангельской, Мурманской обл. и арх. Шпицберген



Рисунок 19 – Функциональная роль сывороточных рецепторов к трансферрину и свободной межклеточной молекулы адгезии в реализации адаптивных и компенсаторных процессов у жителей Европейского Севера и Арктики РФ в период полярной ночи и полярного дня



Рисунок 20 – Функциональная роль sCD71 и sCD54 при моделировании воздействия холодового фактора в периоды полярной ночи и полярного дня у лиц, проживающих на Европейском Севере РФ

Результаты автора, представленные в главе 4, опубликованы в 10 статьях и двух монографиях:

1. Добродеева, Л.К. Взаимосвязь уровней содержания мозгового натрийуретического пептида в крови и активности иммунных реакций у людей / Л.К. Добродеева, **А.В. Самодова**, О.Е. Карякина // Физиология человека. – 2016. – Т. 42, № 6. – С. 106–115. – DOI: 10.7868/S0131164616050052.

2. **Самодова, А.В.** Взаимосвязь содержания эндотелина-1 в крови и характера иммунной реакции человека на кратковременное общее охлаждение / **А.В. Самодова**, Л.К. Добродеева // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2018. – Т. 15, № 2. – С. 299–308. – DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-2-299-308.

3. **Самодова, А.В.** Взаимосвязь содержания эритроцитарных показателей и гематокрита в крови с характером иммунной реакции человека на кратковременное общее охлаждение / **А.В. Самодова**, Л.К. Добродеева // Журнал медико-биологических исследований. – 2019. – Т. 7, № 4. – С. 427-435. – DOI:10.17238/issn2542-1298.2019.7.4.

4. **Самодова, А.В.** Роль дефицита содержания циркулирующих лейкоцитов в сохранении иммунного статуса у людей в условиях жизни на архипелаге Шпицберген / **А.В. Самодова**, Л.К. Добродеева // Якутский медицинский журнал. – 2019. – Т. 66, № 2. – С. 32–34. – DOI: 10.25789/YMJ.2019.66.0.

5. Губкина, Л.В. Индивидуальные особенности ответа системы иммунитета человека на кратковременное пребывание в воздушной среде, охлажденной до –25℃ / Л.В. Губкина, **А.В. Самодова** // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. – 2021. – Т. 13, № 4. – С. 159–174. – DOI: 10.12731/2658-6649-2021-13-4-159-174.

6. Dobrodeeva, L.K. Intercellular Interactions in Peripheral Venous Blood in Practically Healthy Residents of High Latitudes / L.K. Dobrodeeva, **A.V. Samodova**, S.N. Balashova, K.O. Pashinskaya // BioMed Research International. – 2021. – Vol. 2021. – No. article 7086108. – 11 p. – DOI: 10.1155/2021/7086108.

7. **Samodova, A.V.** The influence of increased concentrations of brain natriuretic peptide on the level of hemodynamic reactions in individuals living and working in the European North and the Arctic of the Russian Federation / **A.V. Samodova**, L.K. Dobrodeeva // Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry. – 2023. – Vol. 17, N. 4. – P. 183–188. – DOI: 10.1134/S1990750823600322.

8. Добродеева, Л.К. Повышенные концентрации дофамина в крови и состояние иммунной системы у практически здоровых жителей северных территории / Л.К. Добродеева, **А.В. Самодова**, В.П. Патракеева, С.Н. Балашова, М.Ю. Стрекаловская // Физиология человека. – 2024. – Т. 50, № 5. – С. 95–105. – DOI: 10.31857/S0131164624050107.

9. Добродеева, Л.К. Адгезия и агрегация клеток периферической венозной крови у жителей высоких широт / Л.К. Добродеева, **А.В. Самодова**. – Екатеринбург: УрО РАН, 2024. – 216 с. ISBN 978-5-7691-2575-1.

10. Добродеева, Л.К. Особенности баланса контринсулярных гормонов в периферической крови практически здоровых жителей высоких широт / Л.К. Добродеева, **А.В. Самодова**, Л.В. Губкина, К.В. Верещагина // Известия Российской академии наук. Серия биологическая. – 2025. – Т. 52, № 4. – С. 407–416. – DOI: 10.31857/S1026347025040052.

11. Добродеева, Л.К. Особенности концентраций эндотелина-1, биологически вазомоторных аминов и гормонов у практически здоровых жителей Севера / Л.К. Добродеева, **А.В. Самодова**, С.Н. Балашова, К.О. Пашинская // Клиническая медицина. – 2025. – Т. 103, № 5. – С. 374-382. – DOI: 10.30629/0023-2149-2025-103-5-374-382.

12. Добродеева, Л.К. Общие механизмы иммунной регуляции у человека в условиях Арктики / Л.К. Добродеева, **А.В. Самодова**, В.П. Патракеева., С.Н. Балашова. – Екатеринбург: УрО РАН, 2026. – 192 с. ISBN 978-5-7691-2633-8.

ВЫВОДЫ

1. Определены пределы физиологических концентраций (M±σ) сывороточных рецепторов лимфоцитов в венозной крови практически здоровых жителей Архангельской, Мурманской обл. и арх. Шпицберген.

2. Установлено, что концентрации внеклеточных рецепторов различаются в зависимости от их функциональной роли:

– высокие концентрации выявлены для рецептора к трансферрину (sCD71), участвующего в метаболизме железа и активности эритропоэза; молекулы межклеточной адгезии (sCD54), обеспечивающей взаимодействие клеток в различных тканях и органах; Fc-рецептора к IgE (sCD23), регулирующего уровень иммунного ответа;

– низкая концентрация характерна для свободного рецептора к TNFα - sApo-1/Fas, что обусловлено его участием в регуляции программируемой клеточной гибели, преимущественно на местном уровне.

3. Выявлено, что у мужчин Архангельской обл. выше концентрация sCD71 ($p < 0,05$) по сравнению с женщинами на фоне повышенного уровня тестостерона ($p < 0,001$) относительно мужчин, проживающих на арх. Шпицбергене, у которых выше был уровень sCD54 ($p < 0,01$); более низкий уровень концентрации sCD54 у женщин обусловлен увеличением концентрации эстрадиола ($r=-0,58$, $p < 0,01$). У мужчин и женщин Мурманской обл. концентрации сывороточных рецепторов лимфоцитов не отличались. У жителей арх. Шпицберген как у женщин, так и у мужчин установлено двухкратное повышение концентрации sCD71 в старших возрастных группах 36-55 лет (для женщин) и 35-60 лет (для мужчин) по сравнению с группами 21-35 лет и 22-35 лет соответственно ($p < 0,001$).

4. Среди населения, проживающего в Архангельской, Мурманской обл. и на арх. Шпицберген, выявлены лица с превышением физиологических пределов концентрации сывороточных рецепторов активизации процессов тканевой гипоксии, адгезии и регуляции иммунной системы:

– в Архангельской обл. доля лиц с повышенными концентрациями sCD54 составила 19,61 %, sCD71 – 17,7 %, sCD23 – 16,96 %;

– в Мурманской обл. sCD23 – 20,64 %, sCD62L – 16,97%;

– на арх. Шпицберген sCD71 – 25,83 %, sCD54 – 23,33 % и sCD23 – 20,83 %.

5. Реакция на холодовую пробу (5 мин., -25 °С) у 30,51% обследованных лиц выражалась значимым увеличением концентрации sCD54 и sCD71 в 2 и 12 раз соответственно, чаще в полярную ночь (36,36 % против 14,63 %). Повышение концентрации sCD71 сопровождалось увеличением уровня трансферрина ($p < 0,001$), повышение концентрации sCD54 и sCD71 – с сокращением функциональной активности на 40-50 % зрелых Т-лимфоцитов, активированных Т-лимфоцитов с рецептором к IL-2 и трансферрину, а также снижением процента активных нейтрофильных гранулоцитов и интенсивности их фагоцитоза ($p < 0,01$), увеличением концентраций кортизола ($p < 0,001$), ЦИК IgA ($p < 0,001$), IgE ($p < 0,01$) без изменений уровней IL-1β, IL-6 и TNF-α. Гемодинамическая реакция на охлаждение ассоциирована с увеличением частоты агрегации эритроцитов и тромбоцитов на 6-7 %, повышением концентрации эндотелина-1 (в 23,20 % случаев), ирисина (21,55%) и мозгового натрийуретического пептида (18,23%).

6. Корреляционный и регрессионный анализ выявил взаимосвязи параметров системы крови и концентраций сывороточных рецепторов лимфоцитов у жителей, проживающих в разных климатогеографических условиях, в периоды полярной ночи и полярного дня:

– у жителей Мурманской и Архангельской обл. средняя концентрация sCD71 выше в 1,3-2,5 раза в период полярной ночи, в период полярного дня выше уровни железотранспортного белка трансферрина и sCD54 (в физиологических пределах);

– у жителей арх. Шпицберген в период полярного дня выявлены очень высокие концентрации sCD71, превышающие верхние физиологические пределы в 2 раза у 25,83 % обследованных лиц возрастной группы 36-55 лет у женщин и

35-60 лет у мужчин, и sCD54 – в 1,4 раза у 23,33 % мужчин независимо от возраста.

7. Увеличение концентрации sCD71 в физиологических пределах в период полярной ночи у жителей Мурманской обл. ассоциировано с повышенными концентрациями норадреналина (10,92 и 0,85 %), кортизола (20,00 и 9,53 %), IgE (25,57 и 16,36 %) и IL-10 (10,23 и 2,04 %). У жителей арх. Шпицберген повышенные концентрации sCD71 взаимосвязаны с повышенным уровнем дофамина выше физиологических пределов (R^2=0,58, p = 0,001) на фоне дефицита активных нейтрофильных фагоцитов (F-Ratio=28,67; p = 0,0009), повышенных уровней антител к dsDNA (F-Ratio=29,23; p = 0,0006), фосфолипидам (F-Ratio=21,36; p = 0,0012) и IgE (F-Ratio=8,52; p = 0,0135).

Значимым фактором повышенной концентрации sCD54 выше физиологических пределов являются высокие уровни норадреналина (R^2=0,39, p < 0,05-0,001).

8. Предложены модели регуляции адаптации системы гомеостаза:

– при повышенных уровнях агрегации эритроцитов и тромбоцитов, уровень которых ассоциирован с увеличением концентраций sCD71, трансферрина, sCD54, sCD62L, эндотелина-1, NO_3, TNF-α на фоне снижения уровня адреналина (p < 0,01-0,001) и при повышенных уровнях агрегации нейтрофильных гранулоцитов и лимфоцитов в условиях тканевой гипоксии у жителей Арктики;

– установлено, что у жителей Мурманской обл. и арх. Шпицберген частота агрегации нейтрофильных гранулоцитов и лимфоцитов выше по сравнению с жителями Архангельской обл., уровень которых взаимосвязан с увеличением концентрации sCD54, sCD62L, sCD71, трансферрина, кортизола и IL-1β и TNF-α (p < 0,01-0,001).

Выявленная взаимосвязь агрегации лейкоцитов с повышением концентрации свободных молекул адгезии и кортизола рассматривается как механизм, препятствующий чрезмерной агрегации лейкоцитов, и является реакцией, направленной на восстановление гомеостаза.

9. Определены функции сывороточных рецепторов лимфоцитов в регуляции физиологических процессов:

– у жителей Архангельской обл. увеличение концентрации сывороточных рецепторов лимфоцитов (sCD71, sCD54, sCD62L, sCD23, sCD25, sCD16, sCD56, sApo1-1/Fas, sFasL) до верхнего уровня физиологических границ ассоциировано с содержанием определенных субпопуляций Т-лимфоцитов, В-клеток, уровней IL-1β и IL-10, IgE, ЦИК IgA, IgM, IgG, фагоцитарной активности нейтрофилов, концентрации кортизола, альдостерона, тиреоидных и половых гормонов;

– у жителей Мурманской обл. повышение концентраций sCD25, sCD16, sCD56 до верхнего уровня физиологических границ взаимосвязано с содержанием определенных субпопуляций Т-лимфоцитов, В-клеток, уровней IL-1β и IL-10; а повышение концентраций sCD71, sCD54, sCD62L, sCD23, sApo-1/Fas, sFasL до верхнего уровня физиологических границ ассоциировано со снижением содержания Т- и В-лимфоцитов, уровней IL-1β и IL-10. Повышение концентраций сывороточных рецепторов лимфоцитов до верхнего уровня физиологических границ тесно взаимосвязано с увеличением уровней IgA, M, G, снижением уровней IgE; повышением концентраций ЦИК IgA, IgM, IgG, фагоцитарной активности нейтрофилов, уровней кортизола, ФСГ, ЛГ и снижением концентраций альдостерона, ТТГ, пролактина, прогестерона, тестостерона;

– у жителей арх. Шпицберген особенности функций сывороточных рецепторов лимфоцитов проявились в ингибиции физиологических процессов: повышение концентраций сывороточных рецепторов лимфоцитов (sCD71, sCD54, sCD62L, sCD23, sCD25, sCD16, sCD56, sApo-1/Fas, sFasL) до верхнего уровня физиологических границ ассоциировано со снижением содержания Т- и В-лимфоцитов, уровней IL-1β и IL-10. Повышение концентраций сывороточных рецепторов лимфоцитов до верхнего уровня физиологических границ тесно взаимосвязано с увеличением уровней IgA, M, G, снижением уровней IgE; повышением концентраций ЦИК IgA, IgM, IgG, фагоцитарной активности нейтрофилов, концентрации кортизола, ФСГ, ЛГ, пролактина, прогестерона и снижением уровней эстрадиола, альдостерона, ТТГ, что свидетельствует о

специфичности функциональной роли сывороточных рецепторов лимфоцитов в реализации компенсаторно-адаптивных процессов у лиц, проживающих на арктической территории.

10. Выявлены факторы, ассоциированные с повышенными концентрациями сывороточных рецепторов у лиц, проживающих в Арктике:

– у жителей Мурманской обл. повышенные концентрации sCD71 ассоциированы со снижением уровня альдостерона ($r= -0,62$; $R^2=0,49$, $p < 0,05$), а увеличение концентрации sCD62L взаимосвязано с повышением уровней кортизола и IgE ($r = 0,60\text{-}0,67$, $p < 0,001$; $R^2=0,65$, $p = 0,002$);

– у жителей арх. Шпицберген фактором очень высокой концентрации sCD71 являются повышенные уровни дофамина ($R^2=0,58$, $p = 0,001$); увеличение концентрации sCD54 ассоциировано с повышением уровня норадреналина ($R^2 = 0,39$, $p < 0,05\text{-}0,001$).

11. Обнаруженная ассоциация между снижением концентрации цАМФ и цГМФ в 2 раза и ростом уровней сывороточных рецепторов лимфоцитов позволяет предложить гипотезу о механизме шеддинга у жителей, проживающих на Европейском Севере и в Арктике РФ. Данное изменение создаёт условия для повышения функциональной активности сывороточных рецепторов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Установлены физиологические уровни концентраций (M ± σ) сывороточных рецепторов лимфоцитов в венозной крови практически здоровых лиц, проживающих в условиях Европейского Севера и Арктики РФ, которые могут быть применимы в области физиологии, физиологии труда, лабораторной диагностики для профотбора лиц для работы в условиях Севера и Арктики.

2. Обоснованы уровни концентрации в крови сывороточных сигнальных молекул, свидетельствующие о нарушении их клиренса: процент фагоцитирующих нейтрофилов <45,00 ± 1,05 % и ЦИК (IgA, IgM, IgG) > 3,5 г/л.

3. Разработаны способы прогнозирования:

– эффекторной недостаточности цитотоксических клеток по одновременному увеличению концентраций в крови молекул sCD54>300 нг/мл, sCD56>20 нг/мл, sCD71> 1900 нг/мл;

– профотбора для работы в условиях возможного общего охлаждения по содержанию ирисина в венозной крови;

– определения индивидуальной чувствительности человека к общему охлаждению по уровню АТФ лимфоцитов венозной крови.

Выявленные особенности срочных адаптационных изменений и функциональных резервов адаптации человека к общему охлаждению и в условиях работы в Арктике позволяют оценить индивидуальную холодовую чувствительность у практически здоровых людей трудоспособного возраста с целью отбора наиболее пригодных для успешного выполнения производственных работ в условиях Арктики.

4. Разработаны критерии риска неблагоприятного течения: инфекционной аллергии при концентрации sCD23>175 нг/мл и онкопатологии при концентрации sFasL>1 нг/мл.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АТФ	аденозинтрифосфат
цАМФ	циклический аденозинмонофосфат
цГМФ	циклический гуанозинмонофосфат
ЛГ	лютеинизирующий гормон
Св. T_3	свободный трийодтиронин
Св. T_4	свободный тироксин
T_3	трийодтиронин
T_4	тироксин
ТТГ	тиреотропный гормон
ТФ	трансферрин
ФСГ	фолликулостимулирующий гормон
ЦИК	циркулирующий иммунный комплекс
CD3+	зрелые Т-лимфоциты
CD4+	Т-хелперы
CD8+	цитотоксические Т-лимфоциты
CD10+	В-клетки, готовые к пролиферации
CD16+, CD56+	натуральные киллеры
CD25+	Т-лимфоциты с рецептором к интерлейкину-2
CD71+	Т-лимфоциты с рецептором к трансферрину
CD95+	лимфоциты, подготовленные к апоптозу
HLA DRII	Т-лимфоциты, активированные через рецепторы к сублокусу главного комплекса гистосовместимости класса II
Ig	иммуноглобулин
IFN	интерферон
IL	интерлейкин
L	лиганд
NO	оксид азота (II)
NO_2	диоксид азота
NO_3	нитритный радикал
Nt-pro-BNP	мозговой натрийуретический пептид
R	рецептор
sCD16	свободный рецептор Fc иммуноглобулинов FcγKRIII
sCD25 (sIL-2R)	свободный рецептор к интерлейкину-2
sCD23	свободный рецептор к иммуноглобулину Е
sCD54	свободная межклеточная молекула адгезии I типа
sCD56	свободная молекула адгезии нервных клеток
sCD62L	свободный L-селектин
sCD95	свободный рецептор апоптоза
sFasL	свободный лиганд апоптоза
sApo-1/Fas	свободный белок к апоптозу
sCD71 (sTfR)	свободный рецептор к трансферрину
TNF	фактор некроза опухоли альфа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авцын, А.П. Проявления адаптации и дизадаптации у жителей Крайнего Севера / А.П. Авцын, А.Г. Марачев // Физиология человека. – 1975. – № 4 – С. 587–600.

2. Агаджанян, Н.А. Адаптационная и этническая физиология: экология и здоровье человека / Н.А. Агаджанян // Качество жизни, психология здоровья и образование: междисциплинарный подход. – М.: Изд-во РУДН, 2014. – С. 7–10.

3. Адамян, Л.В. Синдром гиперпролактинемии: от теории к практике / Л.В. Адамян, М.И. Ярмолинская, Е.В. Суслова // Проблемы репродукции. – 2020. – Т. 26, № 2. – С. 27–33.

4. Акинфиева, О.В. Роль субпопуляции естественных регуляторных CD4+CD25+ Т-клеток в норме и патологии / О.В. Акинфиева, Л.Н. Бубнова // Медицинский академический журнал. – 2010. – Т. 10, № 2. – С. 5–16.

5. Александров, О.В. Диагностика и лечение микроциркуляторных нарушений. Методические рекомендации // О.В. Александров, Т.А. Федорова, Ю.Б. Белоусов. – М., 1981. – 12 с.

6. Ашкинази, И.Я. Метод количественной визуальной оценки агрегации эритроцитов / И.Я. Ашкинази. – Л.: Наука, 1986. – 156 с.

7. Ашкинази, И.Я. Эритроцит и внутреннее тромбопластинообразование / И.Я. Ашкинази. – Л.: Наука, 1977. – 155 с.

8. Баевский, Р.М. Концепция физиологической нормы и критерии здоровья / Р.М. Баевский // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2003. – Т. 89, № 4. – С. 473–487.

9. Барышников, А.Ю. Иммунологические проблемы апоптоза / А.Ю. Барышников, Ю.В. Шишкин. – М.: Эдиториал УРСС, 2002. – 318 с.

10. Безменова, И.Н. Выбор информативных генетических маркеров для оценки адаптационного потенциала жителей северян (обзор) / И.Н. Безменова // Public Health and Life Environment. – 2023. – Т. 31, № 1. – С. 7–12.

11. Беневоленский, Б.Н. Гелиобиологические исследования: Современное состояние и перспективы / Б.Н. Беневоленский, А.Д. Воскресенский // Вестник АН СССР. – 1980. – № 10. – С. 54–65.

12. Бойко, Е.Р. Физиолого-биохимические основы жизнедеятельности человека на Севере / Е.Р. Бойко. – Екатеринбург: УрО РАН, 2005. – 188 с.

13. Бонь, Е.И. Характеристика медиаторов и модуляторов, их биологическая роль в функционировании нервной системы / Е.И. Бонь // Вестник Новгородского государственного университета. – 2021. – Т. 122, № 1. – С. 6–14.

14. Борисова, Н.В. Оценка адаптации к экстремальному климату представителей азиатских популяций / Н.В. Борисова, Д.В. Данилова // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. – 2023. – Т. 31, № 2. – С. 60–66. – DOI:10.25587/SVFU.2023.31.2.007.

15. Бочаров, М.И. Терморегуляция организма при холодовых воздействиях (обзор). Сообщение I / М.И. Бочаров // Журнал медико-биологических исследований. – 2015. – № 1. – С. 5–15.

16. Ванин, А.Ф. Динитрозольные комплексы железа и S-нитрозотиолы – две возможные формы стабилизации и транспорта оксида азота в биосистемах / А.Ф. Ванин // Биохимия. – 1998. – Т. 63, № 7. – С. 924–928.

17. Васильева, Г.И. Кооперативное взаимодействие моно- и полинуклеарных фагоцитов, опосредованное мино- и нейтрофилокинами / Г.И. Васильева, И.А. Иванова, С. Ю. Тюкавкина // Иммунология. – 2000. – № 5. – С. 11–17.

18. Верещагина, К.В. Особенности гематологических и иммунных реакций у больных аутоиммунным тиреоидитом, проживающих в Арктическом регионе Российской Федерации / К.В. Верещагина, А.В. Самодова, Л.К. Добродеева // Клиническая медицина. – 2023. – Т. 101. – № 4-5. – С. 216–222. – DOI: 10.30629/0023-2149-2023-101-4-5-216-222.

19. Взаимосвязь вариаций нарушения здоровья населения субарктическогно региона с гелиогеофизическими факторами и кислородным

статусом приземного воздуха при различном уровне солнечной активности / О.Н. Рагозин, Е.Ю. Шаламова, А.Б. Гудков [и др.] // Экология человека. – 2025. – Т. 32, № 9. – С. 651–660. – DOI: 10.17816/humeco689685.

20. Взаимосвязь гена рецептора серотонина с тревожностью как фактор адаптации человека к экстремальным условиям Якутии / О.И. Кычкина, Н.А. Соловьева, О.Н. Колосова [и др.] // Природные ресурсы Арктики и Субарктики. – 2024. – Т. 29, № 3. – С. 441–450. – DOI: 10.31242/2618-9712-2024-29-3-441-450.

21. Взаимосвязь процессов эритропоэза, эритродиереза и перекисного окисления липидов мембран эритроцитов / А.Г. Марачев, А.В. Корнев, Г.Н. Дегтева [и др.] // Вестник Академии медицинских наук СССР. – 1983. – № 11. – С. 65–73.

22. Взаимосвязь уровня сывороточного ферритина и трансферрина с морфофункциональными показателями у студентов-физкультурников / В.А. Макарова, Д.К. Гармаева, Л.Д. Олесова [и др.] // Морфологические ведомости. – 2023. – Т. 31, № 1. – С. 40–45. – DOI: 10.20340/mv-mn.2023.31(1).756.

23. Виноградова, В.В. Районирование России по природным условиям жизни населения с учетом экстремальных климатических событий / В.В. Виноградова // Известия РАН. Серия Географическая. – 2021. – Т. 85, № 1. – С. 5–13.

24. Вишнякова, М.А. Шишковидная железа и механизмы реализации ее онкостатических эффектов / М.А. Вишнякова, С.Г. Суханов, О.В. Хорева // MEDICUS. – 2025. – Т. 70, № 4. – С. 44–50.

25. Владимирский, Б.М. Солнечная активность и биологические ритмы. — Биологические ритмы / Б.М. Владимирский // Проблемы космической биологии. – 1980. – Т. 41. – С. 289–315.

26. Влияние коротких пептидов трофобластического β1-гликопротеина на дифференцировку регуляторных Т-клеток человека in vitro и на их цитокиновый профиль / В.П. Тимганова, М.С. Бочкова, К.Ю. Шардина [и др.] // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2024. – № 1. – С. 13–20. – DOI: 10.47056/1814-3490-2024-1-13-20.

27. Влияние ритмов геокосмоса на функциональное состояние организма и систему крови / М.С. Лушнов, В.Н. Кидалов, А.А. Хадарцев, В.М. Еськов. СПб.; Тула: ООО РИФ «ИНФА», 2007. – 188 с.

28. Влияние сочетанного афереза тромбоцитов и плазмы на некоторые показатели гуморального иммунитета доноров / Т.В. Глазанова, Е.А. Киселева, И.Е. Павлова [и др.] // Трансфузиология. – 2022. – Т. 23, № 2. – С. 145–155.

29. Вопросы адаптации и солнечная активность / К.Ф. Новиков, В.М. Бяков, Ю.П. Михеев [и др.] // В кн.: Проблемы космической биологии. Влияние солнечной активности на биосферу. – М.: Наука, 1982. – Т. 43. – С. 9–46.

30. Гаспаров, А.С. Биохимические маркеры оценки овариального резерва (обзор литературы) / А.С. Гаспаров, Е.Д. Дубинская, Д.С. Титов // Гинекология. – 2014. – Т. 16, № 3. – С. 60–63.

31. Герасимов, А.М. Формирование системы противокислородной защиты организма / А.М. Герасимов, Н.В. Деленян, М.Т. Шаов. – М., 1998. – С. 150–178.

32. Горизонтова, М.П. Микроциркуляция при стрессе / М.П. Горизонтова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1986. – № 3. – С. 79–85.

33. Григорьев, М.Ю. Апоптоз в норме и патологии / М.Ю. Григорьев, Е.Н. Имянити, К.П. Хансон // Медицинский академический журнал. – 2003. – № 3. – С. 3–11.

34. Громов, А.А. Особенности состояния гемостаза и липидного профиля на Севере / А.А. Громов, М.В. Кручинина, В.Н. Кручинин // Атеросклероз. – 2019. – Т. 15, № 3. – С. 62–77. – DOI: 10.15372/ATER20190306.

35. Губкина, З.Д. Адаптивные реакции эндокринной системы у жительниц Крайнего Севера / З.Д. Губкина // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2004. – Т. 80, № 8. – С. 272–273.

36. Губкина, З.Д. Возраст и содержание гормонов подсистем гипофиз – кора надпочечников, гипофиз – щитовидная железа у женщин Заполярных районов / З.Д. Губкина // Проблемы экологии человека: сборник научных статей

по материалам Всероссийской конференции с международным участием. – 2000. – С. 62–67.

37. Гущин, И.С. Физиология иммуноглобулина Е (IgE) / И.С. Гущин // Российский физиологический журнал – 2000. – Т. 86, № 3. – С. 268–279.

38. Данилова, Г.А. Механизмы действия ИЛ-1β на центральную хеморецепцию / Г.А. Данилова // Материалы XXII съезда Физиологического общества имени И.П. Павлова. – Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2013. – С. 142–143.

39. Дворянский, С.А. Некоторые аспекты адаптации и состояния гемостаза на Севере / С.А. Дворянский, В.В. Овчинников // Вятский медицинский вестник. – 2010. – № 1. – С. 102–105.

40. Деряпа, Н.Р. Способ оценки магнитотропных реакций у здоровых и больных людей / Н.Р. Деряпа, А.В. Трофимов // Методические рекомендации МЗ РФ от 21.05.87. – Новосибирск, 1987. – 12 с.

41. Дёгтева, Г.Н. Состояние эритрона у жителей северных территорий / Г.Н. Дёгтева // Экология человека. – 2004. – № 6. – С. 53–57.

42. Диагностическое значение клеточной экспрессии низкоаффинного рецептора для IgE (FcεRII, CD23) при гемобластозах человека / Р.М. Рамазанова, Н.Н. Тупицын, Е.Н. Шолохов [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2003. – Т. 48, № 1. – С. 6–10.

43. Добродеева, Л.К. Адгезия и агрегация клеток периферической венозной крови у жителей высоких широт / Л.К. Добродеева, А.В. Самодова. – Екатеринбург: УрО РАН, 2024. – 216 с.

44. Добродеева, Л.К. Взаимосвязи в системе иммунитета / Л.К. Добродеева, А.В. Самодова, О.Е. Карякина. – Екатеринбург: РИО УрО РАН, 2014. – 200 с.

45. Добродеева, Л.К. Влияние миграционных и пролиферативных процессов лимфоцитов на состояние иммунного фона человека, проживающего в условиях высоких широт / Л.К. Добродеева, В.П. Патракеева. – Екатеринбург: УрО РАН, 2018. – 203 с.

46. Добродеева, Л.К. Иммунологическая реактивность, состояние здоровья населения Архангельской области / Л.К. Добродеева, Л.П. Жилина. – Екатеринбург: УрО РАН, 2004. – 229 с.

47. 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.

48. Долгушин, И.И. Нейтрофилы и гомеостаз / И.И. Долгушин, О.В. Бухарин. – Екатеринбург: УрО РАН, 2001. – 277 с.

49. Долгушин, И.И. Нейтрофильные гранулоциты: новые лица старых знакомых // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 30–37. – DOI: 10.20538/1682-0363-2019-1-30-37.

50. Дубинин, К.Н. Роль гормонов системы гипофиз-щитовидная железа в обеспечении адаптационного потенциала у женщин Крайнего Севера / К.Н. Дубинин, Е.В. Типисова // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2012. – Т. 14, № 5. – С. 330–332.

51. Жидкова, О.В. Активированный эндотелий стимулирует активность мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток при физиологической гипоксии и коротком гипоксическом стрессе in vitro / О.В. Жидкова, А.Р. Андреева, Л.Б. Буравкова // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2024. – Т. 110. – № 3. – С. 445–468. – DOI:10.31857/S0869813924030074.

52. Залмаев, Б.Е. Методологические аспекты изучения микроциркуляторного русла крови у спортсменов / Б.Е. Залмаев, Т.М. Соболева. – Труды ученых ГЦОЛИФКа. – М., 1993. – С. 280–292.

53. Заморина, С.А. Т-регуляторные клетки как мишень для наночастиц в современной биомедицине / С.А. Заморина, К.О. Девятова, Д.И. Усанина // Цитокины и воспаление. – 2025. – Т. 22, № 2. – С. 50–60. – DOI:10.17816/CI693205.

54. Заморский, И.И. Функциональная организация фотопериодической системы головного мозга / И.И. Заморский, В.П. Пишак // Успехи физиологических наук. – 2003 – Т. 34, № 4. – С. 37–53.

55. Заславская, М.И. Нейтрофилзависимое воспаление на фоне дестабилизации внутрисосудистого гомеостаза / М.И. Заславская, А.Н. Маянский // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 50–52.

56. Золотокрылин, А.Н. Новое районирование территории Севера Российской Федерации по природным условиям для жизни населения / А.Н. Золотокрылин, А.Н. Кренке, В.В. Виноградова // Известия Российской академии наук. Серия географическая. – 2012. – № 1. – С. 7–13.

57. Иванов, К.П. Роль лейкоцитов в динамике микроциркуляции в норме и при патологии / К.П. Иванов, Н.Н. Мельникова // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2004. – № 4. – С. 3–13.

58. Изменение концентраций мозгового натрийуретического пептида (Nt-pro-BNP) в крови в регуляции гемодинамических реакций у практически здоровых людей, проживающих в Арктике / Л.К. Добродеева, А.В. Самодова, С.Н. Балашова, К.О. Пашинская // Экология человека. – 2023. – Т. 30, № 2. – С. 117–127. – DOI: 10.17816/humeco120042.

59. Изменение метаболических процессов в крови животных (in vitro) под воздействием ЭМИ КВЧ МСПИ O_2 / В.С. Авдеенко, И.И. Калюжный, А.П. Креницкий [и др.] // Миллиметровые волны в биологии и медицине. – 2003. – Т. 31, № 3. – С. 21–28.

60. Иммунологическая реактивность и сердце / Л.К. Добродеева, О.А. Миролюбова, И.И. Чернов, А.Н. Шонбин – Коми: Изд-во Коми научного центра, 2002. – 264 с.

61. Иммунометаболические взаимосвязи у практически здоровых жителей г. Архангельска / Л.К. Добродеева, И.С. Зубаткина, А.В. Самодова [и др.] // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2014. – Т. 48, № 2. – С. 129–131.

62. Исследование воздействия геомагнитных бурь на функциональное состояние человеческого организма / В.Н. Ораевский, С.И. Раппопорт, В.М. Петров [и др.] // Материалы 4 го Международного Пущинского симпозиума «Корреляции биологических и физико химических процессов с космическими и гелиогеофизическими факторами», Пущино, 1996. – С. 37–38.

63. Исследование содержания молекул клеточной адгезии в плазме крови при нормальной беременности и преэклампсии / А.П. Шелехин, О.Р. Баев, Ю.В. Андреев [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2023. – № 11. – С. 71–77. – DOI:10.18565/aig.2023.200.

64. Казначеев, В.П. Современные аспекты адаптации / В.П. Казначеев. – Новосибирск: Наука, 2020. – 214 с.

65. Калиниченко, Л.С. Концентрация цитокинов в крови у крыс с разными типами поведения при остром стрессе: влияние мелатонина / Л.С. Калиниченко, Е.В. Коплик, С.С. Перцов // Материалы XXII съезда Физиологического общества имени И.П. Павлова. – Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2013. – С. 208–209.

66. Ким, Л.Б. Влияние полярного стажа на кислородтранспортную функцию крови у северян различного возраста / Л.Б. Ким // Арктика и Север. 2014. – № 17. – С. 150–162.

67. Киприянова, К.Е. Эндокринные аспекты репродуктивной функции мужчин 22–35 лет – постоянных жителей Крайнего Севера и г. Архангельска / К.Е. Киприянова, Е.В. Типисова, И.Н. Горенко // Вестник Томского государственного университета. Биология. – 2007. – № 40. – С. 150–162. – DOI:10.17223/19988591/40/9.

68. Козлов, В.А. Некоторые аспекты проблемы цитокинов / В.А. Козлов // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 6. – С. 378–382.

69. Колосова, О.Н. Особенности формирования адаптационных процессов коренных жителей Арктики в различные возрастные периоды // О.Н. Колосова, Е.А. Бельчусова, Е.Н. Николаева // В сборнике: Проблемы обеспечения экологической безопасности и устойчивое развитие арктических территорий.

сборник материалов Всероссийской конференции с международным участием II Юдахинские чтения. Ответственный редактор И.Н. Болотов. – 2019. – С. 639–644.

70. Комплексная оценка влияния условий севера на обмен веществ, физиологическое и психоэмоциональное состояние человека / Т.И. Кочан, В.Д. Шадрина, Н.Н. Потолицына [и др.] // Физиология человека. – 2008. – Т. 34, № 3. – С. 106–113.

71. Константинова, Н.А. Иммунные комплексы и повреждение тканей / Н.А. Константинова. – М.: Медицина –1996. – 256 с.

72. Коркушко, О.В. Эндотелиальная дисфункция: клинические аспекты проблемы // О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская // Кровообращение и гемостаз. – 2003. – № 2. – С. 4–15.

73. Крупаткин, А.И. Лазерная допплеровская флуометрия микроциркуляции крови / А.И. Крупаткин, В.В. Сидоров. – М.: Медицина. – 2005. – 254 с.

74. Ларина, И.М. Кислород-зависимые адаптационные процессы в организме человека в обычных условиях жизнедеятельности и в космическом полете / И.М. Ларина, Л.Б. Буравкова, А.И. Григорьев // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2021. – Т. 55, № 1. – С. 5–19. – DOI: 10.21687/0233-528X-2021-55-1-5-19.

75. Левтов, В.А. Реология крови / В.А. Левтов, С.А. Регирер, Н.Х. Шадрина. – М.: Медицина, 1982. – 270 с.

76. Лесник, Э.В. ЦИК как биомаркер эндогеннной интоксикации при туберкулезе легких / Э.В. Лесник, С.С. Гинда // Инфекция и иммунитет. – 2022. – Т. 12, № 3. – С. 486–494. – DOI: 10.15789/2220-7619-TCI-1790.

77. Литвиненко, И.В. Церебральные нарушения обмена железа как основа развития и прогрессирования нейродегенеративных заболеваний / И.В. Литвиненко, И.В. Красаков, А.Г. Труфанов // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2018. – Т. 63, № 3. – С. 68–77.

78. Литовченко, О.Г. Адаптация респираторной системы человека в условиях северного региона к низкотемпературным факторам / О.Г. Литовченко,

Н.С. Литвинова // Вестник СурГУ. Медицина. – 2024. – Т. 17, № 2. – С. 68–72. – DOI: 10.35266/2949-3447-2024-2-9.

79. Литовченко, О.Г. Особенности адаптации организма человека в климатогеографических условиях Севера России / О.Г. Литовченко // Северный регион: наука, образование, культура. – 2011. – Т. 24, № 2. – С. 7–15.

80. Логинов, В.В. Влияние электромагнитного излучения КВЧ на эритроциты человека. / В.В. Логинов, В.Ф. Русяев, Е.Н. Туманянц // Миллиметровые волны в биологии медицине. – 1999. – Т. 13, № 1. – С. 17–21.

81. Логинов, С.И. Иммунные комплексы животных и человека: норма и патология / С.И. Логинов, П.Н. Смирнов, А.Н. Трунов. – Новосибирск: Институт экспериментальной ветеринарии Сибири и Дальнего Востока. – 1999. – 143 с.

82. Луговая, Е.А. Принципы и подходы к районированию северных территорий по медико-биологическим показателям. Аналитический подход / Е.А. Луговая, И.В. Аверьянова, С.И. Вдовенко // Социальные аспекты здоровья населения. – 2023. – Т. 69, № 5. – 7 с. – DOI: 10.21045/2071-5021-2023-69-5-7.

83. Лютфалиева, Г.Т. Содержание и физиологическая значимость аутоантител в регуляции гомеостаза у жителей Арктических регионов РФ / Г.Т. Лютфалиева // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2014. – Т. 48, № 2. – С. 140–142.

84. Маянский, А.Н. НАДФ-оксидаза нейтрофилов: активация и регуляция / А.Н. Маянский // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 3–13.

85. Маянский, А.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге / А.Н. Маянский, Д.Н. Маянский. – Новосибирск: Наука, 1989. – 344 с.

86. Маянский, А.Н. Фагоцитоз: проблемы и перспективы / А.Н. Маянский // Вестник Российской академии медицинских наук. – 1993. – № 4. – С. 8–14.

87. Милованов, А.П. Адаптация малого круга кровообращения человека в условиях Севера / А.П. Милованов. – Новосибирск: Наука, Сибирское отделение, 1981. – 171 с.

88. Мозговой натрийуретический пептид–генетический код сердечной недостаточности / О.В. Щербатюк, В.В. Тыренко, А.Б. Белевитин, А.С. Свистов // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2006. – № 2. – С. 100.

89. Морман, Д. Физиология сердечно-сосудистой системы. Пер. с англ. / Д. Морман, Л. Хеллер. – СПб.: Питер, 2000. – 256 с.

90. Морщакова, Е.В. Регуляция гомеостаза железа / Е.Ф. Морщакова, А.Д. Павлов // Гематология и трансфузиология. – 2003. – Т. 48, № 1. – С. 36–39.

91. Муравьев, А.В. Гемореология (экспериментальные и клинические аспекты реологии крови) / Муравьев А.В., Чепоров С.В. – Ярославль: Изд. ЯГПУ, 2009. − 178 с.

92. Мчедлишвили, Г.И. Гемореология в системе микроциркуляции: ее специфика и практическое значение / Г.И. Мчедлишвили // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2002. – Т. 12, № 4. – С. 18–24.

93. Низкоинтенсивное ЭМИ КВЧ диапазона ускоряет СОЭ и изменяет агрегацию эритроцитов человека / С.Ю. Рыбалко, А.И. Кацев, Ю.А. Бисюк [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2002. – Т. 5, № 4. – С. 124–127.

94. Никонова, Е.С. Мозговой натрийуретический пептид у пациентов с хронической сердечной недостаточностью при сниженной и сохраненной фракции выброса / Никонова Е.С., Суслова Т.Е., Шурупов В.С. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 8. – С. 21.

95. Новиков, В.В. Растворимые ассоциаты молекул адгезии CD54 и CD19 в сыворотке крови человека / В.В. Новиков, А.А. Бабаев, Г.А. Кравченко // Иммунология. – 2008. – № 4. – С. 220–222.

96. Новиков, В.В. Растворимые дифференцировочные молекулы при воспалительных процессах (Вторая жизнь белков) / В.В. Новиков. – Нижний Новгород: «Издательский салон», 2022. – 212 с.

97. Новиков, В.В. Растворимые формы мембранных антигенов клеток иммунной системы / В.В. Новиков, А.В. Караулов, А.Ю. Барышников. – Москва: Изд. Медицинское информационное агентство, 2008. – 249 с.

98. Новиков, В.В. Растворимые формы мембранных антигенов клеток иммунной системы / В.В. Новиков, А.Ю. Барышников, А.В. Караулов // Иммунология. – 2007. – Т. 28, № 4. – С. 249 – 254.

99. Новиков, В.В. «Шторм растворимых дифференцировочных молекул при COVID-19 / В.В. Новиков, А.В. Караулов // Иммунология. – 2022. – Т. 43, № 4. – С. 458–467. – DOI: 10.33029/0206-4952-2022-43-4-458-467.

100. Особенности взаимосвязи регуляции гемодинамики и активности иммунных реакций у здоровых и больных ишемической болезнью сердца, проживающих на Европейском Севере и в Арктике РФ / Л.К. Добродеева, А.В. Самодова, С.Н. Балашова, К.О. Пашинская // Клиническая медицина. – 2023. – Т. 101, № 2–3. – С. 116–122. – DOI: 10.30629/0023-2149-2023-101-2-3-116-122.

101. Особенности клеточных и гуморальных иммунных реакций у жителей Европейского Севера и Арктики / Л.В. Губкина, А.В. Самодова, Л.К. Добродеева [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2022. – Т. 80, № 4. – С. 87–90. – DOI:10.25789/YMJ.2022.80.23.

102. Отдельнова, К.А. Определение необходимого числа наблюдений в социально-гигиенических исследованиях / К.А. Отдельнова // Сборник трудов 2-го ММИ. – 1980. – Т. 150, № 6. – С. 18–22.

103. Оценка иммунного статуса у мужчин субарктического и семиаридного регионов с помощью факторного анализа / М.С. Каббани, Л.С. Щёголева, О.Е. Филиппова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2023. – Т.81, № 1. – С. 116–119. – DOI: 10.25789/YMJ.2023.81.28.

104. Оценка состояния здоровья практически здоровых людей, работающих в условиях длительного воздействия стрессорных факторов методическое руководство по использованию аппаратно-программного комплекса "ЭКОСАН-ТМ" / Р.М. Баевский, А.П. Берсенева, Е.Ю. Берсенев [и др.]. – М.: Слово, 2014. – 144 с.

105. Пальцев М.А. Межклеточные взаимодействия / М.А. Пальцев, А.А Иванов. – М.: Медицина, 1995. –224 с.

106. Панин, Л.Е. Гомеостаз и проблемы приполярной медицины (методологические аспекты адаптации) / Л.Е. Панин // Бюллетень СО РАМН. – 2010. – Т. 30, № 3. – С. 6–11.

107. Патракеева, В.П. Пролиферативная активность клеток периферической крови у жителей Арктики / В.П. Патракеева, С.Н. Балашова, А.В. Самодова // Природные ресурсы и комплексное освоение прибрежных районов Арктической зоны: Сборник научных трудов. – Архангельск, 2016. – С. 374–379.

108. Пашинская, К.О. Взаимосвязь содержания транспортных белков сыворотки крови иммуноглобулинов класса M, G, A и E с уровнем иммунной реакции у жителей Арктической зоны РФ / К.О. Пашинская, А.В. Самодова, Л.К. Добродеева // Якутский медицинский журнал. – 2022. – Т. 79, № 3. – С. 69–73. – DOI: 10.25789/YMJ.2022.79.18.

109. Пашинская, К.О. Транспортные функции иммуноглобулинов у жителей Европейской территории Арктики Российской Федерации / К.О. Пашинская, А.В. Самодова, Л.К. Добродеева // Известия РАН. Серия биологическая. – 2023. – № 5. – С. 537–545. – DOI: 10.31857/S1026347022600364.

110. Петрищев, Н.Н. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний / Под ред. Н.Н. Петрищев, Л.П. Папаян. – СПб.: Изд-во СПбГМУ, 1999. – 110 с.

111. Петрова, Н.Б. Количественные параметры и функциональные свойства эритроцитов человека на Севере / Н.Б. Петрова, Н.И. Гончаров, М.А. Нахимова // Вестник Сыктывкарского университета. Серия 2: Естествознание. Медицина. – 2020. – С. 80–88.

112. Поленов, С.А. Вазомоторные эффекты нейропептидов / С.А. Поленов, Д.П. Дворецкий, Г.В. Чернявская // Физиологический журнал имени И.М. Сеченова. – 1995. – Т. 81, № 6. – С. 29–47.

113. Поленов, С.А. Основы микроциркуляции / С.А. Поленов // Региональное кровообращение и микроциркуляция. – 2008. – Т. 25, № 1. – С. 5–19.

114. Пределы физиологического колебания в периферической крови метаболитов, гормонов, лимфоцитов, цитокинов и иммуноглобулинов у жителей Архангельской области / Л.К. Добродеева, Л.П. Жилина, Е.В. Типисова [и др.]. – Архангельск: ООО Изд. центр СГМУ, 2005. – 52 с.

115. Предиктивная оценка индивидуальной восприимчивости организма человека к опасному воздействию холода / В.П. Чащин, А.Б. Гудков, М.В. Чащин, О.Н. Попова // Экология человека. – 2017. – № 5. – С. 3–13.

116. Радаева, О.А. Прогностическое значение интерлейкина-6 и его растворимого рецептора (sIL-6) при эссенциальной артериальной гипертензии / О.А. Радаева, Л.В. Новикова // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2012. – Т. 41, № 4. – С. 152.

117. Растворимые молекулы иммунных контрольных точек: механизмы образования, функции, роль при злокачественных новообразованиях / Т.В. Глазанова, И.Е. Павлова, Е.В. Кузьмич, Л.Н. Бубнова // Медицинская иммунология. – 2025. – Т. 27, № 1. – С. 21–34. – DOI: 10.15789/1563-0625-SIC-2965.

118. Растворимые олигомеры молекул адгезии CD50 и CD18 в сыворотке крови человека / А.А. Бабаев, Д.И. Князев, Г.А. Кравченко [и др.] // Иммунология. – 2011. – Т. 32, № 2. – С. 69–71.

119. Ратушняк, М. Экзосомы – природные наночастицы для использования в терапии / М. Ратушняк, Ю.П. Семочкина // Российские нанотехнологии. – 2020. – Т. 15, № 4. – С. 435–450. – DOI: 10.1134/S1992722320040123.

120. Реутов, В.П. NO-синтазные и нитроредуктазные компоненты цикла оксида азота / В.П. Реутов, Е.Г. Сорокина // Биохимия. – 1998. – Т. 63, № 7. – С. 1029–1040.

121. Реутов, В.П. Цикл оксида азота в организме млекопитающих и принцип цикличности / В.П. Реутов // Биохимия. – 2002. – Т. 67, № 3. – С. 353–376.

122. Роль сна и изменений ритма сна – бодрствования в адаптации к условиям Арктики / М.В. Бочкарёв, Л.С. Коростовцева, С.Н. Коломейчук [и др.] //

Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2019. – Т. 16, № 2. – С. 86–95. – DOI: 10.22138/2500-0918-2019-16-2-86-95.

123. Роль тетраспанинов и протеаз экзосом в опухолевой прогрессии / Н.В. Юнусова, Е.А. Тугутова, С.Н. Тамкович, И.В. Кондаков // Биомедицинская химия. – 2018. – Т. 64. – С. 123–133. – DOI: 10.18097/PBMC20186 402123.

124. Романенко, Н.А. Железодефицитная анемия / Н.А. Романенко // Вестник гематологии. – 2024. – Т. 20, № 1. – С. 39–51.

125. Самодова, А.В. Взаимосвязь количественных показателей sCD56 и sCD16 с уровнем иммунокомпетентных клеток, цитокинов, циркулирующих иммунных комплексов и циклических нуклеотидов у практически здоровых людей, проживающих на арктической территории / А.В. Самодова, Л.К. Добродеева, В.П. Патракеева // Известия Российской академии наук. Серия биологическая. – 2024. – № 6. – С. 773–785. – DOI: 10.1134/S1062359024609030.

126. Самодова, А.В. Механизмы регуляторных функций свободных рецепторов иммунокомпетентных клеток в обеспечении иммунного гомеостаза в разных климатогеографических условиях / А.В. Самодова, Л.К. Добродеева // Физиология человека. – 2025. – Т. 51, № 1. – С. 84–96. – DOI:10.31857/S0131164625010081.

127. Самодова, А.В. Роль шеддинга в активности иммунокомпетентных клеток с реагиновым механизмом защиты / А.В. Самодова, Л.К. Добродеева // Физиология человека. – 2012. – Т. 38, № 4. – С. 114–120.

128. Самодова, А.В. Содержание внеклеточного пула рецепторов у жителей Ненецкого автономного округа / А.В. Самодова, О.А. Ставинская // Вестник Уральской медицинской академической науки – 2014. – Т. 48, № 2. – С. 152–155.

129. Самодова, А.В. Соотношение внеклеточного пула рецепторов и уровня иммунных реакций у людей, проживаюших в условиях Заполярья / А.В. Самодова, О.Б. Цыпышева // Экология человека. – 2015. – № 12. – С. 21–27.

130. Самодова, А.В. Соотношение содержания пула свободных рецепторов молекул адгезии и уровня активности иммунной системы у жителей Мурманской

области / А.В. Самодова, Л.К. Добродеева // Физиология человека. – 2019. – Т. 45, № 1. – С. 104–112. – DOI: 10.1134/S0131164618060115.

131. Селятицкая, В.Г. Глюкокортикоидные гормоны: от процессов адаптации к экологическим факторам Севера до метаболических нарушений при диабете / В.Г. Селятицкая // Бюллетень СО РАМН. – 2012. – Т. 32, № 1. – С. 13–20.

132. Симбирцев, А.С. Роль цитокинов в регуляции физиологических функций иммунной системы / А.С. Симбирцев // Физиология и патология иммунной системы. – 2004. – № 10. – С. 3–10.

133. Симбирцев, А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. – № 3. – С. 9–17.

134. Соколова, И.А. Агрегация эритроцитов / И.А. Соколова // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 4–26

135. Солнечно-ионосферные связи биоритмов и некоторые вопросы внутренней медицины: методологические аспекты / Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт, Т.К. Бреус, С.В. Иванова // Терапевтический архив. – 1985. – Т. 57, № 3. – С. 149–153.

136. Солонин, Ю.Г. Медико-физиологические проблемы в Арктике / Ю.Г. Солонин, Е.Р. Бойко // Известия Коми научного центра УРО РАН. – 2017. – Т. 32, № 4. – С. 33–40.

137. Суханов, С.Г. Влияние факторов Крайнего Севера на женскую репродуктивную систему / С.Г. Суханов // Журнал медико-биологических исследований. – 2013. – № 4. – С. 70-76.

138. Температурный портрет человека и его связь с аэробной производительностью и уровнем лактата в крови / Е.Б. Акимов, Р.С. Андреев, Ю.Н. Каленов [и др.] // Физиология человека. – 2010. – Т. 36, № 4. – С. 89–101.

139. Термоиндуцированный шеддинг мембранных гликопротеинов / А.В. Тимошенко, И.В. Горудко, С.С. Камано, С.Н. Черенкевич // Вестник Белорусского

государственного университета имени В.И. Ленина. Серия 2: Химия. Биология. География. – 1990. – № 1. – С. 34–36.

140. Типисова, Е.В. Реактивность и компенсаторные реакции эндокринной системы у мужского населения Европейского Севера / Е.В. Типисова. – Екатеринбург: УрО РАН, 2009. – 201 с.

141. Титова, О.Н. Роль гипоксийного сигнального пути в адаптации клеток к гипоксии / О.Н. Титова, Н.А. Кузубова, Е.С. Лебедева // Российский медицинский журнал. Медицинское обозрение. − 2020. − Т. 4, № 4. − С. 207–213. – DOI:10.32364/2587-6821-2020-4-4-207-213.

142. Тихомирова, И.А. Реология крови и микроциркуляция / И.А. Тихомирова // Успехи физиологических наук. – 2023. – Т. 54, № 1. – С. 3–25. – DOI: 10.31857/S0301179823010071.

143. Ткаченко, Б.И. Физиология кровообращения; физиология сосудистой системы / Б.Н. Ткаченко. – Л.: Наука, 1984. – 652 с.

144. Ткачёв, А.В. Особенности адаптивных норм репродуктивных функций у женщин Европейского Севера / А.В. Ткачев, З.Д. Губкина, Н.Д. Трещева // В сборнике: Актуальные проблемы адаптации и здоровья населения Севера. Тезисы докладов научной сессии Архангельского медицинского института. – 1991. – С. 245–247.

145. Ткачёв, А.В. Эколого-физиологические особенности системы гипофиз-кора надпочечников-щитовидная железа / А.В. Ткачев, Е.Б. Раменская // Эндокринная система и обмен веществ у человека на Севере. – Сыктывкар: КНЦ УрО РАН, 1992. – С. 15–44.

146. Трошина, Е.А. Роль цитокинов в процессах адаптивной интеграции иммунных и нейроэндокринных реакций организма / Е.А. Трошина // Проблемы эндокринологии. – 2021. – Т. 67, № 2. – С. 4–9. – DOI: 10.14341/probl12744.

147. Турчинец, А.М. Структурные детерминанты малых внеклеточных везикул (экзосом) и их роль в осуществлении биологических функций / А.М. Турчинец, А.А. Яковлев // Нейрохимия. – 2023. – Т. 40, № 4. – С. 353–366. – DOI: 10.31857/S1027813323040222.

148. Тяжелова, В.Г. Механизмы активации лимфоцитов периферической крови / В. Г. Тяжелова. – М.: Наука, 2003. – 190 с.

149. Устюжанинова, Н.В. Морфологические основы изменений газообмена в респираторных отделах легких у жителей Севера / Н.В. Устюжанинова, Г.С. Шишкин, А.П. Милованов // Бюллетень СО РАМН. – 1997. – Т. 17, № 2. – С. 106–112.

150. Участие рецепторов к трансферрину в метаболических процессах / Л.К. Добродеева, А.В. Самодова, И.С. Зубаткина [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2013. – Т. 2, № 2. – С. 84–85.

151. Фаллер, Д.М. Молекулярная биология клетки / Д.М. Фаллер, Д. Шилдс. – М.: «Бином», 2003. – 268 с.

152. Фёдорова, М.З. Спонтанная миграция нейтрофилов крови в смешанной популяции лейкоцитов и её изменения под влиянием веществ аутоплазмы при различных состояниях организма / М.З. Фёдорова, В.Н. Левин // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – Т. 48, № 5. – С. 16–19.

153. Хаитов, Р.М. Физиология иммунной системы / Р.М. Хаитов // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2000. – Т. 86, № 3. – С. 252– 267.

154. Хаитов, Р.М. Физиология иммунной системы / Р.М. Хаитов. – М.: ВИНИТИ РАН, 2005. – 375 с.

155. Характеристика основных факторов риска нарушений здоровья населения, проживающего на территориях активного природопользования в Арктике / В.П. Чащин, А.Б. Гудков, О.Н. Попова [и др.] // Экология человека. – 2014. – № 1. – С. 3–12.

156. Хаснулин, В.И. Современные представления о механизмах формирования северного стресса у человека в высоких широтах / В.И. Хаснулин, П.В. Хаснулин // Экология человека. – 2012. – № 1. – С. 3–11.

157. Хронобиологическая модель депрессивных и тревожных состояний / С.В. Зимина, Д.Б. Колесников, Л.А. Вознесенская, С.И. Рапопорт // Пространство и время. – 2016. – Т. 23-24, № 1–2. – С. 81–88.

158. Цесарская, Е.Н. Влияние гипокинезии на показатели физической и умственной работоспособности студентов Кольского Севера в период полярной ночи / Е.Н. Цесарская // Учёные записки университета имени П.Ф. Лесгафта. – 2011. – Т. 77, № 7. – С.164–167.

159. Цфасман, А.З. Природная освещенность и суточные ритмы артериального давления / А.З. Цфасман, Д.В. Алпаев // Артериальная гипертензия. – 2011. – Т. 17, № 4. – С. 333–336.

160. Черешнев, В.А. Иммунная система и кроветворение / В.А. Черешнев, Б.Г. Юшков // Наука в России. – 2005. – № 1. – С. 20–26.

161. Черешнев, В.А. Иммунная система с позиции теории функциональных систем П.К. Анохина / В.А. Черешнев, Б.Г. Юшков, М.В. Черешнева // Материалы XXIII съезда физиологического общества им. И.П. Павлова. – 2017. – С. 2169–2170.

162. Черешнев, В.А. Экология, иммунитет, здоровье / В.А. Черешнев // Известия Уральского государственного университета. Серия 2. Гуманитарные науки. – 2000. – № 16. – С. 79–88.

163. Чинкин, А.С. Соотношения адреналин: норадреналин и альфа-бета-адренорецепторы в миокарде и адренергические хроно- и инотропные реакции при экстремальных состояниях и адаптации / А.С. Чинкин // Успехи физиологических наук. – 1992. – Т. 23, № 3. – С. 97–103.

164. Шаламова, Е.Ю. Измененный фотопериод как фактор риска здоровью / Е.Ю. Шаламова, О.Н. Рагозин, А.В. Зиновьева // Научный медицинский вестник Югры. – 2025. – Т. 46. № 4. – С. 35–43. – DOI: 10.25017/2306-1367-2025-46-35-43.

165. Шатыр, Ю.А. Специфика влияния уровней тиреоидных гормонов на адаптационные возможности организма (обзор) / Ю.А. Шатыр, Г.А. Срослова, Р.И. Глушаков // Журнал медико-биологических исследований. – 2024. – Т. 12, № 4. – С. 522–533. – DOI: 10.37482/2687-1491-Z210.

166. Швец, А.В. Хронический десинхроноз у детей с экстрасистолической аритмией, патогенез, методики его устранения и профилактики / А.В. Швец // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16, № 3-3. – С. 169–174.

167. Шерстобоев, Е.Ю. Модуляция выработки цитокинов адреномиметиками на фоне стресса и антигенного воздействия / Е.Ю. Шерстобоев, А.П. Бабенко // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 40–43.

168. Шибкова, Д.З. Адаптивные ответы биологических систем на воздействие электромагнитного излучения радиочастотного диапазона / Д.З. Шибкова, Т.В. Шилкова, Н.В. Ефимова // В сборнике: Актуальные проблемы естественных наук. Материалы IX международной научно-практической конференции, посвященной памяти профессора Н.П. Белецкой. – Сургут-Петропавловск. – 2021. – С. 111–114.

169. Эндотелиальная секреция вазоактивных молекул при холодовой травме конечностей / К.Г. Шаповалов, В.А. Сизоненко, Е.А, Томина, Ю.А. Витковский // Травматология и ортопедия России. – 2008. – № 2. – С. 53–56.

170. Энтропия как фактор оценки иммунного статуса / И.С. Зубаткина, Л.К. Добродеева, М.Я. Малахова [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2012. – Т. 4, №1. – С. 57–61.

171. Юшков, Б.Г. Понятие нормы в физиологии и патофизиологии / Б.Г. Юшков, Е.А. Корнева, В.А. Черешнев // Физиологические константы лабораторных животных. – Екатеринбург, УрО РАН, 2021. – 864 с.

172. Юшков, Б.Г. Система крови и адаптация организма к экстремальным воздействиям / Б.Г. Юшков // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2006. – № 3. – С. 3–6.

173. A carbohydrate structure associated with CD15 (Lewis x) on myeloid cells is a novel ligand for human CD2 / H.S. Warren, J.G. Altin, J.C. Waldron [et al.] // Journal of Immunology. – 1996. – Vol. 156, N. 8. – P. 2866–2873.

174. A form of circulating ICAM-1 in human serum / R. Rothlein, E.A. Mainoff, M. Czajkowski, S.D. Marlin // Journal of Immunology. – 1991. – Vol. 147, N. 11. – P. 3788–3793.

175. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group [see comments] / N.L. Harris, E.S. Jaffe, H. Stein [et al.] // Blood. – 1994. – Vol. 84. – P. 1361–1392.

176. Aberrant expression of CD56 on granulocytes and monocytes in myelo-proliferative neoplasm / P. Gong, F. Metrebian, A. Dulau-Florea [et al.] // Journal of Hematopathology. – 2013. – Vol. 6, N. 3. – P. 127–134. – DOI:10.1007/s12308-013-0190-z.

177. Acceleration of human neutrophil apoptosis by TRAIL / S.A. Renshaw, J.S. Parmar, V. Singleton [et al.] // The Journal of Immunology. – 2003. – Vol. 170, N. 2. – P. 1027–1033. – DOI: 10.4049/jimmunol.170.2.1027.

178. Acute Hypoxia Induces HIF-Independent Monocyte Adhesion to Endothelial Cells through Increased Intercellular Adhesion Molecule-1 Expression: The Role of Hypoxic Inhibition of Prolyl Hydroxylase Activity for the Induction of NF-κB / S. Winning, F. Splettstoesser, J. Fandrey, S. Frede // Journal of Immunology. – 2010. – Vol. 185. – P. 1786–1793. – DOI: 10.4049/jimmunol.0903244.

179. Air artificial antigen-presenting cell with paracrine delivery of IL-2 impacts themagnitude and direction of the T cell response / E.R. Steenblock, T. Fadel, M. Labowsky [et al.] // Journal of Biological Chemistry. – 2011. – Vol. 286, N. 40. – P. 34883–34892. – DOI: 10.1074/jbc.M111.276329

180. Alberti, A. Plasma cytokine levels in patients with obstructive sleep apnoea syndrome: a preliminary study / A. Alberti, P. Sarchielli, E. Gallinella // Journal of Sleep Research. – 2003. – Vol. 12, N. 4 – P. 305–311. – DOI: 10.1111/J.1365-2869.2003.00361.X.

181. Alghamdi, A. The Potential inflammatory role of IL-6 signaling in perturbing the energy metabolism function by stimulating the Akt-mTOR pathway in Jurkat T Cells / A. Alghamdi, M. Alissa // Folia biologica. – 2025. – Vol. 71. N.1. – P. 8–17. – DOI: 10.14712/fb2025071010008.

182. Allele-specific quantification of human leukocyte antigen transcript isoforms by nanopore sequencing / A.E.O. Hughes, M.C. Montgomery, C. Liu, E.T.

Weimer // Frontiers in Immunology. – 2023. – Vol. 14. – P. 1199618. – DOI:10.3389/fimmu.2023.1199618.

183. Allergen-specific IgE levels and the ability of IgE-allergen complexes to cross-link determine the extent of CD23-mediated T-cell activation / S. Villazala Merino, A. Rodriguez-Dominguez, V. Stanek [et al.] // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2020. – Vol. 145, N. 3. – P. 958–967. – DOI:10.1016/j.jaci.2019.11.019.

184. Alteration of intercellular adhesion molecule-1 expression in the liver and serum level of HBV DNA in chronic hepatitis B patients after interferon treatment / Z. Rui-dan, S. Ya-yong, Lu. Yan-hui, Meng Jia // African Journal of Microbiology Research. – 2011. – Vol. 5, N. 10. – P. 1211–1214. – DOI: 10.5897/AJMR11.177.

185. Andrews, D.A. Role of red blood cells in thrombosis / D.A. Andrews, P.S. Low // Current Opinion in Hematology. – 1999. – Vol. 6, N. 2. – P. 76–82. – DOI:10.1097/00062752-199903000-00004.

186. Anisman, H. Cytokines, stress and depressive illness / H. Anisman, Z. Merali // Brain, Behavior, and Immunity. – 2002. – Vol. 16, N. 5. – P. 513–524. – DOI:10.1016/s0889-1591(02)00009-0.

187. Anselm, V. Re-adaption on Earth after spaceflights affects the mouse liver / V. Anselm, S. Novikova, V. Zgoda // Proteome Science. – 2017. – Vol. 18. – P. 1763. – DOI: 10.3390/ijms18081763.

188. Apoptosis of antigen-specific T lymphocytes upon the engagement of CD8 by soluble HLA class I molecules is Fas Ligand/Fas mediated: Evidence for the involvement of p56lck, calcium calmodulin kinase II, and calcium-independent protein kinase C signaling pathways and for NF- B and NF-AT nuclear translocation / P. Contini, M. Ghio, A. Merlo [et al.] // Journal of Immunology. – 2005. – Vol. 175, N. 11 – P. 7244–7254. – DOI: 10.4049/JIMMUNOL.175.11.7244.

189. Assignment of a gene coding for a human T-cell antigen with a molecular weight of 40,000 dalton to chromosome / M. Ramos-Casals., G. Font, M. Garsia-Carrasco [et al.] // Cytogenetics and cell genetics. – 1998. – Vol. 47, N. 1-2. – P. 8–10. – DOI: 10.1159/000132494.

190. B lymphopoiesis is active throughout human life, but there are developmental age-related changes / M.I. Rossi, T. Yokota, K.L. Medina [et al.] // Blood. – 2003. – Vol. 101, N. 2. – P. 576–584. – DOI: 10.1182/blood-2002-03-0896.

191. Bagby, G.C. Glucocorticoid therapy in the preleukemic syndrome (hemopoietic dysplasia): identification of responsive patients using in-vitro techniques / G.C. Bagby, J.D. Gabourel, J.W. Linman // Annals of Internal Medicine. – 1980. – Vol. 92, N. 1. – P. 55–58. DOI: 10.7326/0003-4819-92-1-55.

192. Bakela, K. Soluble major histocompatibility complex molecules in immune regulation: highlighting class II antigens / K. Bakela, I. Athanassakis // Immunology. – 2018. – Vol. 153, N. 3. – P. 315–324. – DOI: 10.1111/imm.12868.

193. Balkwill, F. Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease / F. Balkwill, K. Charles, A. Mantovani // Cancer Cell. – 2005. – Vol. 7, N. 3. – P. 211–217. – DOI: 10.1016/j.ccr.2005.02.013.

194. Barash, J. Tumor necrosis factor (TNF) alpha and its soluble receptor (sTNFR) p75 during acute human parvovirus B19 infection in children / J. Barash, D. Dushnitzki, Y. Barak // Immunology Letters. – 2003. – Vol. 88, N. 2. – P. 109–112. – DOI: 10.1016/s0165-2478(03)00075-0.

195. Baynes, R.D. Production of soluble transferrin receptor by K562 erythroleukemia cells / R.D. Baynes, Y.J. Shih, J.D. Cook // British Journal of Haematology. – 1991. – Vol. 78, N. 3. – P. 450–455. – DOI: 10.1111/j.1365-2141.1991.tb04463.x.

196. Beguin, Y. The soluble transferring receptor: biological aspects and clinical usefulness as quantitative measure of erythropoiesis / Y. Beguin // Hematologica. – 1992. – Vol. 77, N. 1. – P. 1–10.

197. Belchenko, D.I. Exocytic lysis of erythrocytes by megakaryocytes in bone marrow erythroclastic clusters and autoregots in acute lymphoblastic leukemia / D.I. Belchenko, E.L. Krivosheina // Hematology and transfusiology. – 1999. – Vol. 44, N. 5. – P. 18–21.

198. Belchenko, D.I. Functional system of non-lymphoid cells in erythrocyte clearance of circulating immune complexes / D.I. Belchenko // Immunology. – 2013. – Vol. 34. – P. 88–90.

199. Bessis, M. Erythroblastic island, functional unity of bone marrow / M. Bessis // Reviews of Hematology. – 1958. – Vol. 13. – P. 8–11.

200. Biologically active intercellular adhesion molecule-1 is shed as dimers by a regulated mechanism in the inflamed pleural space / M. Melis, E. Pace, L. Siena [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2003. – Vol. 167, N. 8. – P. 1131–1138. – DOI: 10.1164/rccm.200207-654OC.

201. Blaber, E.A. Spaceflight activates autophagy programs and the proteasome in mouse liver / E.A. Blaber, M.J. Pecaut, K.R. Jonscher // International Journal of Molecular Sciences. – 2017. – Vol. 18. – P. 2062. – DOI: 10.3390/ ijms18102062.

202. Bonello, N. Soluble adhesion molecules in serum throughout the menstrual cycle / N. Bonello, R.J. Norman // Human Reproduction. – 2002. – Vol. 17, N. 9. – P. 2272–2278. – DOI: 10.1093/humrep/17.9.2272.

203. Both membrane-bound and soluble forms of CD14 bind to gram-negative bacteria / R.S. Jack, U. Grunwald, F. Stelter [et al.] // European Journal of Immunology. – 1995. – Vol. 25, N. 5. – P. 1436–1441. – DOI: 10.1002/eji.1830250545.

204. Brieva, J.A. Soluble HLA class I antigen secretion by normal lymphocytes: relationship with cell activation and effect of interferon-gamma / J.A. Brieva, L.M. Villar, G. Leoro // Clinical and Experimental Immunology. – 1990. – Vol. 82, N. 2. – P. 390–395. – DOI: 10.1111/j.1365-2249.1990.tb05459.x.

205. Calcium signaling pathway is involved in the shedding of ACE2 catalytic ectodomain: new insights for clinical and therapeutic applications of ACE2 for COVID-19 / A. García-Escobar, S. Vera-Vera, A. Jurado-Román [et al.] // Biomolecules. – 2022. – Vol. 12, N. 1. – P. 76. – DOI: 10.3390/biom12010076.

206. Camaschella, C. Why do humans need two types of transferring receptor? Lessons from a rare genetic disorder / C. Camaschella // Hematologica. – 2005. – Vol. 90, N. 3. – P. 296–298.

207. Cannon, B. Brown adipose tissue: function and physiological significance / B. Cannon, J. Nedergaard // Physiological Reviews. – 2004. – Vol. 84, N. 1. – P. 277–359. – DOI: 10.1152/physrev.00015.2003.

208. Carville, A. Characterization of circulating natural killer cells in neotropical primates / A. Carville, T.I. Evans, R.K. Reeves // PLOS One. – 2013. – Vol. 8, N.11. – P. e78793. – DOI: 10.1371/journal.pone.0078793.

209. CD5 inhibits signaling at the immunjlogical synapse without imparing its formation / C. Brossard, M. Semichon, A. Trautmann, G. Bismuth // The Journal of Immunology. – 2003. – Vol. 170, N. 9. – P. 4623–4629. – DOI:10.4049/jimmunol.170.9.4623.

210. CD63 associates with the alpha II b beta 3 integrin-CD9 complex on the surface of activated platelets / S.J. Israels, E.M. McMillan-Ward, J. Easton [et al.] // Thrombosis and Haemostasis. – 2001. – Vol. 85, N. 1. – P. 134–141.

211. CD74 and HLA-DRA in Cervical Carcinogenesis: Potential Targets for Antitumour Therapy / C.K. Balakrishnan, G.J. Tye, S.D. Balasubramaniam, G. Kaur // Medicina (Kaunas). – 2022. – Vol. 58, N. 2. – P. 190. – DOI:10.3390/medicina58020190.

212. Chan, F.K. The pre-ligand binding assemble domain: a po-tential target of inhibition of tumour necrosis factor receptor function / F.K. Chan // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2000. – Vol. 59. – P. 150–153. – DOI:10.1136/ard.59.suppl_1.i50.

213. Chandel, N.S. Amino acid metabolism / N.S. Chandel // Cold Spring Harbor Perspectives in Biology. – 2021. – Vol. 13, N. 4. – P. a040584. – DOI:10.1101/cshperspect.a040584.

214. Characterizing soluble immune checkpoint molecules and TGF-beta (1,2,3) in pleural effusion of malignant pleural mesothelioma / R. Okita, T. Senoo, Y. Mimura-Kimura [et al.] // Scientific Reports. – 2024. – Vol. 14, N. 1. – P. 15947. – DOI:10.1038/s41598-024-66189-5.

215. Characterising the local immune responses in cervical intraepithelial neoplasia: a cross-sectional and longitudinal analysis / Y.L. Woo,

J. Sterling, I. Damay [et al.] // BJOG An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 2008. – Vol. 115, N. 3. – P. 1616–1622. – DOI: 10.1111/j.1471-0528.2008.01936.x.

216. Chemokines at large: in-vivo mechanisms of their transport, presentation and clearance / I.G. Colditz, M.A. Schneider, M. Pruenster, A. Rot // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2007. – Vol. 97, N. 5. – P. 688–693.

217. Chrousos, G.P. The HPA axis and stress response / G.P. Chrousos // Endocrine Research. – 2000. – Vol. 26, N. 4. – P. 513–514. – DOI:10.3109/07435800009048562.

218. Circulating elevated levels of soluble CD23, interleukin-4, and CD20+CD23+ lymphocytes in atopic subjects with elevated serum IgE concentrations / M.M. Reddy, A.M. Weissman, D.S. Mazza [et al.] // Annals of Allergy, Asthma & Immunology. – 1992. – Vol. 69, N. 2. – P. 131–134.

219. Coagulopathy induced by acidosis, hypothermia and hypocalcaemia in severe bleeding / E. De Robertis, S.A. Kozek-Langenecker, R. Tufano [et al.] // Minerva Anestesiologica. – 2015. – Vol. 81, N. 1. – P. 65–75.

220. Cocucci, E. Shedding microvesicles: artefacts no more / E. Cocucci, G. Racchettii, J. Meldolesi // Trends in Cell Biology. – 2009. – Vol. 19. N. 2. – P. 43–51. – DOI: 10.1016/j.tcb.2008.11.003.

221. Comparative analysis of the expression of the soluble IL-7 receptor in patients with arthropathy / A.V. Kolerova, O.A. Angelskaya, O.A. Chumasova [et al.] // Medical Immunology. – 2023. – Vol. 25, N. 5. – P. 1091–1098. – DOI: 10.15789/1563-0625-CAO-2758.

222. Cook, J.D. Serum transferrin receptor / J.D. Cook, B.S. Skikne, R.D. Baynes // Annual Review of Medicine – 1993. – Vol. 44. – P. 63–74. – DOI:10.1146/annurev.me.44.020193.000431.

223. Correlational Study Between Lymphocyte IgE Markers: Membrane CD23 (mCD23) and Soluble CD23 (sCD23) in an Atopic Population / A. Sabbah, C. Buchmann, M.G. Lauret, M. Drouet // Allergie et immunologie. –1993. – Vol. 25, N. 2. – P. 48–54.

224. Decreased expression of membrane alpha4beta1, alpha5beta1 integrins and transferrin receptor on erythroblasts in splenectomized patients with beta-thalassemia intermedia. Parallel assessment of serum soluble transferrin receptors levels / L. Kossiva, G. Paterakis, S. Tassiopoulos [et al.] // Annals of Hematology. – 2003. – Vol. 82, N. 9. – P. 579–584. – DOI: 10.1007/s00277-003-0708-z.

225. Degroot, D.W. Impaired defense of core temperature in aged humans during mild cold stress / D.W. Degroot, W.L. Kenney // American Journal of Physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology. – 2007. – Vol. 292, N. 1. – P. 103–108. – DOI: 10.1152/ajpregu.00074.2006.

226. Dehydroepiandrosterone inhibits the TNF-alpha-induced inflammatory response in human umbilical vein endothelial cells / G. Gutiérrez, C. Mendoza, E. Zapata [et al.] // Atherosclerosis. – 2007. – Vol. 190, N. 1. – P. 90–99. – DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2006.02.031.

227. Dendritic cell-derived exosomes promote natural killer cell activation and proliferation: a role for NKG2D ligands and IL-15Ralpha / S. Viaud, M. Terme, C. Flament [et al.] // PLoS One. – 2009. – Vol. 4, N.3. – P. e4942. – DOI: 10.1371/journal.pone.0004942.

228. Deng, S. HDL structure / S. Deng, Y. Xu, L. Zheng // Advances in Experimental Medicine and Biology. – 2022. – Vol. 1377. – P. 1–11. – DOI: 10.1007/978-981-19-1592-5_1.

229. Der p I, a major allergen of the house dust mite, proteolytically cleaves the low-affinity receptor for human IgE (CD23) / R. Schulz, P. Laing, H.F. Sewell, F. Shakib // European Journal of Immunology. – 1995. – Vol. 25, N. 11. – P. 3191–3194. – DOI: 10.1002/eji.1830251131.

230. Diagnostic and prognostic value of soluble adhesion molecules in patients with ulcerative colitis / G.N. Tarasova, N.V. Dobaeva, A.S. Volkov [et al.] // Journal of Crohn's and Colitis Supplements. – 2021. – Vol. 15, N. S1. – P. S152. – DOI:10.1093/ecco-jcc/jjab076.171.

231. Dik, W.A. Clinical significance of soluble interleukin-2 receptor measurement in immune-mediated diseases / W.A. Dik, M. Heron // The Netherlands

Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 78, N. 5. – P. 220−231. – DOI:10.1084/jem.154.4.1249.

232. Discontinuous IgE-binding epitopes contain multiple continuous epitope regions: results of an epitope mapping on recombinant Hol l 5, a major allergen from velvet grass pollen / G. Schramm, A. Bufe, A. Petersen [et al.] // Clinical and Experimental Allergy. – 2001. – Vol. 31, N. 2. – P. 331–341. – DOI: 10.1046/j.1365-2222.2001.01049.x.

233. Distribution of common acute lymphoblastic leukemia antigen in nonhematopoietic tissues / R.S. Metzgar, M.J. Borowitz, N.H. Jones, B.L. Dowell // Journal of Experimental Medicine. − 1981. − Vol. 154, N. 4. − P. 1249–1254.

234. Distribution of IgE in a community population sample: correlation with age, sex and allergen test reactivity / R.A. Barbee, M. Halonen, M. Lebowitz, B. Burrows // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 1981. – Vol. 68. – P. 106 –111. – DOI: 10.1016/0091-6749(81)90167-6.

235. Doljanski, F. Cell surface shedding – the phenomenon and its possible significance / F. Doljanski, M. Kapeller // Journal of Theoretical Biology. – 1976. – Vol. 62, N. 2. – P. 253–270. – DOI: 10.1016/0022-5193(76)90119-3.

236. Down-regulation of the CD62L antigen as a possible mechanism for neutrophilia during inflammation / O. Rogowski, Y. Sasson, M. Kassirer [et al.] // British Journal of Hematology. – 1998. – Vol. 101, N. 4. – P. 666–669. – DOI:10.1046/j.1365-2141.1998.00768.x.

237. Dual role of the actin cytoskeleton in regulating cell adhesion mediated by the integrin lymphocyte function-associated molecule-1 / M. Lub, Y. Kooyk, S.J. Vliet [et al.] // Molecular Biology of the Cell. – 1997. – Vol. 8, N. 2. – P. 341–351. – DOI:10.1091/mbc.8.2.341.

238. Effects of hypoxic culture conditions on umbilical cord-derived human mesenchymal stem cells / A. Lavrentieva, I. Major, C. Kasper, R. Hass // Cell Communication and Signaling − 2010. − Vol. 8, N. 18. − P. 18–25. – DOI:10.1186/1478-811X-8-18.

239. Elemer, G.S. Microfilament reorganization is associated with functional activation of αβ on monocytic cells / G.S. Elemer, T.S. Edgington // The Journal of Biological Chemistry. –1994. – Vol. 269, N. 5. – P. 3159–3166. – DOI:10.1038/nrd3978.

240. Elenkov, I.J. Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity / I.J. Elenkov, G.P. Chrousos // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2002. – Vol. 966. – P. 290–303. – DOI: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04229.x.

241. Elenkov, I.J. Stress, cytokine patterns and susceptibility to disease / I.J. Elenkov, G.P. Chrousos // Best Practice and Research in Clinical Endocrinology and Metabolism. – 1999. – Vol. 13, N. 4. – P. 583–595. – DOI: 10.1053/beem.1999.0045.

242. Elenkov, I.J. Stress system-organization, physiology and immunoregulation / I.J. Elenkov, G.P. Chrousos // Neuroimmunomodulation. – 2006. – Vol. 13, N. 5–6. – P. 257–267. – DOI: 10.1159/000104853.

243. Elevated concentrations of circulating adhesion molecules and their association with microvascular complications in insulin-dependent diabetes mellitus / P. Fasching, M. Veitl, M. Rohac [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 1996. – Vol. 81, N. 12. – P. 4313–4317. – DOI:10.1210/jcem.81.12.8954033.

244. Elevated levels of circulating adhesion molecules in patients with active pulmonary tuberculosis / H. Mukae, J. Ashitani, M. Tokojima [et al.] // Respirology. – 2003. – Vol. 8, N. 3. – P. 326–331. – DOI: 10.1046/j.1440-1843.2003.00471.x.

245. Emerging role of extracellular vesicles in communication of preimplantation embryos in vitro / K.C. Pavani, C. Alminana, E. Wydooghe [et al.] // Reproduction, Fertility and Development. – 2017. – Vol. 29, N. 1. – P. 66. – DOI: 10.1071/rd16318.

246. Engineered receptors for soluble cellular communication and disease sensing / D.A. Piraner, M.H. Abedi, M.J.D. Gonzalez [et al.] // Nature. – 2025. – Vol. 638, N. 8051. – P. 805–813. – DOI: 10.1038/s41586-024-08366-0.

247. Eosinophils, Basophils, and Neutrophils in Bullous Pemphigoid / M.M. Limberg, T. Weihrauch, N. Gray [et al] // Biomolecules. – 2023. – Vol. 13, N. 7. – P. 1019. – DOI: 10.3390/biom13071019.

248. Ex vivo evaluation of erythrocytosis-enhanced platelet thrombus formation using the cone and plate(let) analyzer: effect of platelet antagonists / E.I. Peerschke, R.T. Silver, B. Weksler [et al.] // British Journal of Hematology. – 2004. – Vol. 127, N. 2. – P. 195–203. – DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.05190.x.

249. Exercise Induces Hippocampal BDNF through a PGC-12/FNDC5 Pathway / C.D. Wrann, J.P. White, J. Salogiannnis [et.al.] // Cell Metabolism. – 2013. – Vol. 18, N. 5. – P. 649–659. – DOI: 10.1016/j.cmet.2013.09.008.

250. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells / H. Valadi, K. Ekstrom, A. Bossios [et al.] // Nature Cell Biology. – 2007. – Vol. 9. – P. 654–659. – DOI: 10.1038/ncb1596.

251. Expression of low-affinity receptor for IgE (Fc epsilon RII, CD23) and IgE-BF (soluble CD23) release by lymphoblastoid B-cell line RPMI-8866 and human peripheral lymphocytes of normal and atopic donors / J. Bujanowski-Weber, B. Brings, I. Knöller [et al.] // Immunology. – 1989. – Vol. 66, N. 4. – P. 505–511.

252. Expression of RAGs in peripheral B-cells outside germinal centers is associated with the expression of CD5 / S. Hollion, A. Saraux, P. Youinou, C. Jamin C. // The Journal of Immunology. – 2005. – Vol. 174, N. 9. – P. 5553–5561. – DOI:10.4049/jimmunol.174.9.5553.

253. Expression of the functional soluble form of human Fas ligand in activated lymphocytes / M. Tanaka, T. Suda, T. Takahashi, S. Nagata // The EMBO Journal. – 1995. – Vol. 14, N. 6 – P. 1129. – DOI: 10.1002/j.1460-2075.1995.tb07096.x.

254. Extracellular vesicles and reproduction–promotion of successful pregnancy / D. Tannetta, R. Dragovic, Z. Alyahyaei, J. Southcombe // Cellular & Molecular Immunology. – 2014. – Vol. 11, N. 6. – P. 548–563. – DOI: 10.1038/cmi.2014.42.

255. Farrar, W.L. Participation of lymphocyte activating factor (IL-1) in the unduction of cytotoxic T-cell responses / W.L. Farrar, S.B. Misel, J.J. Farrar // Journal of Immunology. – 1980. – Vol. 124, N. 3 – P. 1371–1377.

256. Feelders, R. Structure, function and clinical significance of transferrin receptors / R. Feelders, E.P. Kuiper-Kramer, H.G. van Eijk // Clinical Chemistry and Laboratory Medicine – 1999. – Vol. 37, N. 1. – P. 1–10. – DOI:10.1515/CCLM.1999.001.

257. Frémeaux-Bacchi, V. Membrane and Soluble Forms of CD21 (The C3dg/EBV Receptor / V. Frémeaux-Bacchi, E. Fischer, M.D. Kazatchkine // Immunology Letters. – 1996. – Vol. 54, N. 2-3. – P. 201–204. – DOI: 10.1016/s0165-2478(96)02673-9.

258. Frontline Science: A flexible kink in the transmembrane domain impairs beta2 integrin extension and cell arrest from rolling / H. Sun, Z. Fan, A.R. Gingras [et al.] // Journal of Leukocyte Biology. – 2020. – Vol. 107, N. 2. – P.175–183. – DOI:10.1002/JLB.1HI0219-073RR.

259. Functional domain order of an Anti-EGFR × Anti-CD16 bispecific diabody involving NK cell activation / A. Kuwahara, K. Nagai, T. Nakanishi [et al.] // The International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21, N. 23. – P. 8914. – DOI: 10.3390/ijms21238914.

260. Galichet, A. Calcium regulated intramembrane proteolysis of the RAGE receptor / A. Galichet, M. Weibel, C.W. Heizmann // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 2008. – Vol. 370, N.1. – P. 1–5. – DOI:10.1016/j.bbrc.2008.02.163.

261. Gallo, P. The influence of IgG density and macrophage Fc (gamma) receptor cross-linking on phagocytosis and IL-10 production / P. Gallo, R. Gonçalves, D.M. Mosser // Immunology Letters. – 2010. – Vol. 133, N. 2. – P. 70–77. – DOI: 10.1016/j.imlet.2010.07.004.

262. Gardiner, C.M. Killer cell immunoglobulin-like receptors on NK cells: the how, where and why / C.M. Gardiner // International Journal of Immunogenetics. – 2008. – Vol. 35, N. 1. – P. 1–8. – DOI: 10.1111/j.1744-313X.2007.00739.x.

263. Garlanda, C. The interleukin-1 family; back to the future / C. Garlanda, C.A. Dinarello, A. Mantovani // Immunity. – 2013. – Vol. 39. – P. 1003–1008. – DOI:10.1016/j.immuni.2013.11.010.

264. Genes newly identified as regulated by glucocorticoids in murine thymocytes / G. Baughman, M.T. Harrigan, N.F. Campbell [et al.] // Journal of Molecular Endocrinology. – 1991. – Vol. 5, N. 5. – P. 637–644. – DOI: 10.1210/mend-5-5-637.

265. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated / K. Ley, C. Laudanna, M.I. Cybulsky, S. Nourshargh // Nature Reviews Immunology. – 2007. – Vol. 7, N. 9. – P. 678–689. – DOI: 10.1038/nri2156.

266. Giralt, M. White, brown, beige/brite: different adipose cells for different functions? / M. Giralt, F. Villarroya // Endocrinology. – 2013. – Vol. 154, N. 9. – P. 2992–3000. – DOI: 10.1210/en.2013-1403.

267. Glioblastoma microvesicles transport RNA and proteins that promote tumour growth and provide diagnostic biomarkers / J. Skog, T. Würdinger, S. van Rijn [et al.] // Nature Cell Biology. – 2008. – Vol. 10, N. 12. – P. 1470–1476. – DOI: 10.1038/ncb1800.

268. Goodwin, T.J. Oxidative stress and space biology: an organ-based / T.J. Goodwin, M. Christofidou-Solomidou // International Journal of Molecular Sciences. – 2018. – Vol. 19. – P. 959. – DOI: 10.3390/ijms19040959.

269. Granger, D.N. The microcirculation and inflammation: modulation of leukocyte-endothelial cell adhesion / D.N. Granger, P. Kubes // Journal of Leukocyte Biology. – 1994. – Vol. 55, N. 5. – P. 662–675.

270. Granulocytes and cultured human fibroblasts express common acute lymphoblastic leukemia-associated antigens / M.P. Braun, P.J. Martin, J.A. Ledbetter [et al.] // Blood. – 1983. – Vol. 61, N. 4. – P. 718–725. – DOI:10.1182/blood.V61.4.718.bloodjournal614718.

271. Gregory-Ksander, M. The FasLane to ocular pathology-metalloproteinase cleavage of membrane-bound FasL determines FasL function / M. Gregory-Ksander,

A. Marshak-Rothstein // Journal of Leukocyte Biology. − 2021 – Vol. 110, N. 5. – P. 965−977. – DOI:10.1002/JLB.3RI1220-834R.

272. Gu, B. Adenosine triphosphate-induced shedding of CD23 and L-selectin (CD62L) from lymphocytes is mediated by the same receptor but different metalloproteases / B. Gu, L.J. Bendall, J.S. Wiley // Blood. – 1998. – Vol. 92, N. 3. – P. 946–951.

273. Hall, C. Essential biochemistry and physiology of NT-pro-BNP / C. Hall // European Journal of Heart Failure. – 2004. – Vol. 3. – P. 257–260. – DOI: 10.1016/j.ejheart.2003.12.015.

274. Harding, C. Receptor-mediated endocytosis of transferrin and recycling of the transferrin receptor in rat reticulocytes / C. Harding, J. Heuser, P. Stahl // The Journal of Cell Biology. – 1983. – Vol. 97, N. 2. – P. 329–339. – DOI: 10.1083/jcb.97.2.329.

275. Hematological reactions in the inhabitants of the Arctic on a polar night and a polar day / S.N. Balashova, A.V. Samodova, L.K. Dobrodeeva, N.K. Belisheva // Immunity, Inflammation and Disease. – 2020. – Vol. 8, N. 3. – P. 415–422. – DOI: 10.1002/iid3.323.

276. High concentration of soluble HLA-DR in the synovial fluid: Rebmann V generation and significance in «rheumatoidlike» inflammatory joint diseases / R. Claus, T. Bittorf, H. Walzel [et al.] // Cell Immunology. – 2000. – Vol. 206. – P. 85–100.

277. Homing receptor expression is deviated on CD56+ blood lymphocytes during pregnancy in Type 1 diabetic women / S.D. Burke, A.V. Seaward, H. Ramshaw [et al.] // PLOS One. – 2015. – Vol. 10, N. 3. – P. e0119526. – DOI:10.1371/journal.pone.0119526.

278. Human biology: an evolutionary and biocultural perspective / edited by S. Stinson, B. Bogin, D. O'Rourke. – New York: Wiley-Blackwell, 2012. – 863 p.

279. Human CD5 promotes B-cell survival through stimulation of autocrine IL-10 production / H. Gary-Gouy, J. Harriague, G. Bismuth [et al.] // Blood. – 2002. – Vol. 159, N. 8. – P. 3739–3747. – DOI: 10.1182/blood-2002-05-1525.

280. Human CD56bright NK Cells: An Update / T. Michel, A. Poli, A. Cuapio [et al.] // The Journal of immunology: official journal of the American Association of Immunologists. – 2016. – Vol. 196, N. 7. – P. 2923−2931. – DOI:10.4049/jimmunol.1502570.

281. Hypoactivity of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis during recovery from chronic variable stress / M.M. Ostrander, Y.M. Ulrich-Lai, D.C. Choi [et al.] // Endocrinology. – 2006. – Vol. 147, N. 4. – P. 2008–2017. – DOI:10.1210/en.2005-1041.

282. Hypoxic-ischemic encephalopathy in neonates born to severe birth asphyxia / A.A. Zarubin, N.I. Mikheeva, E.S. Filippov [et al.] // Acta biomedical scientifica. – 2017. – Vol. 2, N. 2. – P. 95–101.

283. Identification of CD56dim subpopulation marked with high expression of GZMB/PRF1/PI-9 in CD56+ interferon-α-induced dendritic cells / A. Watanabe, M. Togi, T. Koya [et al.] // Genes & Cells. – 2021. – Vol. 26, N. 5. – P. 313–327. – DOI:10.1111/gtc.12844.

284. IgA and secretory IgA-opsonized S. Aureus induse a respiratory burst and phagocytosis by polymorphonyclear / A. Gorter, P.S. Hiemstra, P.C. Leijh [et al.] // Immunology. – 1987. – Vol. 61, N. 3. – P. 303–309.

285. IgE and IgG binding of peptides expressed from fragments of cDNA encoding the major house dust mite allergen Der pI. / W.K. Greene, J.D. Cyster, K.Y. Chua, W.R. Thomas // Immunology. – 1991. – Vol. 147, N. 1. – P. 3768–3773. – DOI: 10.1111/j.1365-2222.1991.tb00825.x.

286. IgE binding studies with large peptides expressed from Der pII cDNA constructs / K.Y. Chua, W.K. Greene, P. Kehai, W.R. Thomas // Clinical and Experimental Allergy. – 1991. – Vol. 21, N. 2. – P. 161–166.

287. IgE versus IgG4 epitopes of the peanut allergen Ara hI in patients with severe allergy / K.L. Bogh, H. Nialsen, T. Eiwegger [et al.] // Molecular Immunology. – 2014. – Vol. 58, N.2 – P. 169–167. – DOI: 10.1016/j.molimm.2013.11.014.

288. IL-10, an inflammatory/inhibitory cytokine, but not always / P. Conti, D. Kempuraj, K. Kandere [et al.] // Immunology Letters. – 2003. – Vol. 86, N. 2. – P. 123–129. – DOI: 10.1016/s0165-2478(03)00002-6.

289. IL-17 and TNF-α sustain neutrophil recruitment during inflammation through synergistic effects on endothelial activation / G.K. Griffin, G. Newton, M.L. Tarrio [et al.] // The Journal of Immunology. – 2012. – Vol. 188, N. 12. – P. 6287–6299. – DOI: 10.4049/jimmunol.1200385.

290. IL-1β-induced ICAM-1 and IL-8 expression/secretion of dental pulp cells is differentially regulated by IRAK and p38 / M.C. Chang, S.I. Lin, Y.H. Pan [et al.] // Journal of the Formosan Medical Association. – 2019. – Vol. 118, N. 8. – P. 1247–1254. – DOI: 10.1016/j.jfma.2018.11.015.

291. IL-2 gene expression and NF-kB activation through CD28 requires reactive oxygen production by 5-lipoxygenase / M. Los, H. Schenk, K. Hexel [et al.] // The EMBO Journal. – 1995. – Vol. 14, N. 15. – P. 3731–3740. – DOI: 10.1002/j.1460-2075.1995.tb00043.x.

292. Imbalanced inflammatory responses in preterm and term cord blood monocytes and expansion of the CD14+CD16+ subset upon Toll-like Receptor stimulation / K. Glaser, D. Kern, C.P. Speer [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24, N. 5. – P. 4919. – DOI: 10.3390/ijms24054919.

293. Immune modulation in chronic myeloid leukaemia patients treated with nilotinib and interferon-alpha / Y.D. Irani, A. Hughes, C.K. Kok [et al.] // British Journal of Hematology. – 2023. – Vol. 202, N. 6. – P. 1127–1136. – DOI: 10.1111/bjh.18984.

294. Increased proliferation and analysis of differential gene expression in human Wharton's jelly-derived mesenchymal stromal cells under hypoxia / U. Necanti, S. Dastidar, P. Venugopal [et al.] // International Journal of Biological Sciences. − 2010. − Vol. 6, N. 5. − P. 499–512. – DOI: 10.7150/ijbs.6.499.

295. Inflammation, T-cell phenotype, and inflammatory cytokines in chronic kidney disease patients under hemodialysis and its relationship to resistance to recombinant human erythropoietin therapy / E. Costs, M. Lima, J. Alves [et al.] //

Journal of Clinical Immunology. – 2008. – Vol. 28, N. 3. – P. 268–275. – DOI:10.1007/s10875-007-9168-x.

296. Inflammatory mediators promote production of shed LRP1/CD91, which regulates cell signaling and cytokine expression by macrophages / M. Gorovoy, A. Gaultier, W.M. Campana [et al.] // Journal of Leukocyte Biology. – 2010. – Vol. 88, N. 4. – P. 769–778. – DOI: 10.1189/jlb.0410220.

297. Inhibition of metalloproteinase cleavage enhances the cytotoxicity of Fas ligand. / P.G. Knox, A.E. Milner, N.K. Green [et al.] // Journal of Immunology. – 2003 – Vol. 170, N. 2. – P. 677–685. – DOI: 10.4049/jimmunol.170.2.677.

298. Inhibition of vascular inflammation by dehydroepiandrosterone sulfate in human aortic endothelial cells: roles of PPAR alpha and NF-kappa B / R. Altman, D.D. Motton, R.S. Kota [et al.] // Vascular Pharmacology. – 2007. – Vol. 48, N. 2-3. – P. 76–84. – DOI: 10.1016/j.vph.2007.12.002.

299. Interactions between neutrophils and endothelial cells / C. Godin, A. Caprani, J. Dufaux, P. Flaud // Journal of Cell Science. – 1993. – Vol. 106. – P. 441–451. – DOI: 10.1242/jcs.106.2.441.

300. Interleukin-2 as immunotherapeutic in the autoimmune diseases / A. Orozco Valencia, M. Camargo Knirsch, E. Suavinho Ferro, M. Antonio Stephano // International Immunopharmacology. – 2020. – Vol. 81. – P. 106296. – DOI:10.1016/j.intimp.2020.106296.

301. Interleukin-10 and related cytokines and receptors / S. Pestka, C.D. Krause, D. Sarkar [et al.] // Annual Review of Immunology. – 2004. – Vol. 22. – P. 929–979. – DOI: 10.1146/annurev.immunol.22.012703.104622.

302. Interleukin-2 is present in human blood vesels and released in biologically active from by heparinize / J.D. Miller, S.E. Claubagh, D.K. Smith [et al.] // Immunology and Cell Biology. – 2012. – Vol. 90, N. 2. – P. 159–167. – DOI: 10.1038/icb.2011.45.

303. Iron-restricted diet affects brain ferritin levels, dopamine metabolismand cellular prion protein in a region-specific manner / M.V.J. Pino, H.M. da Luz Marcio,

H.K.M. Antunes [et al.] // Frontiers in Molecular Neuroscience. – 2017. – Vol. 10. – N. article 145. – DOI: 10.3389/fnmol.2017.00145.

304. Jandl, J.H. The destruction of red cells by antibodies in man. II. Pyrogenic, leukocytic and dermal responses to immune hemolysis / J.H. Jandl, A.S. Tomlinson // Journal of Clinical Investigation. – 1958. – Vol. 37, N. 8. – P. 1202–1228.

305. Jenkins, J.K. The effects of interleukin-10 on interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1-beta production in human monocytes and neutrophils / J.K. Jenkins, M. Malyak, W.P. Arend // Lymphokine and Cytokine Research. – 1994. – Vol. 13, N. 1. – P. 47–54.

306. Justo, B.L. Characteristics of TIMP1, CD63, and β1-Integrin and the Functional Impact of Their Interaction in Cancer / B.L. Justo, M.G. Jasiulionis // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22, N. 17. – P. 9319. – DOI: 10.3390/ijms22179319.

307. Kisselgof, A.B. The expression of murine B cell CD23, in vivo, is regulated by its ligand, IgE / A.B. Kisselgof, H.C. Oettgen // International Immunology. – 1998. – Vol. 10, N. 9. – P. 1377–1384. – DOI:10.1093/intimm/10.9.1377.

308. Kolosova, O.N. Seasonal changes in the profile of blood plasma fatty acids as a mechanism of human adaptation to the extreme conditions of the North // O.N. Kolosova, V.M. Kershengolts, N.A. Solovieva // Arctic and Subarctic Natural Resources. – 2023. – Т. 28, № 3. – С. 443–450. – DOI: 10.31242/2618-9712-2023-28-3-443–450.

309. Kozyreva, T.V. Central and peripheral thermoreceptors. Comparative analysis of the effects of prolonged adaptation to cold and noradrenaline / T.V. Kozyreva // Neuroscience and behavioral physiology. – 2007. – Vol. 37, N 2. – P. 191–198. – DOI: 10.1007/s11055-007-0167-4.

310. Krug, U. Emergence of insulin receptors on human lymphocytes during in vitro transformation. / U. Krug, F. Krug, P. Cuatrecasas // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 1972. – Vol. 69, N. 9. – P. 2604–2608. – DOI: 10.1073/pnas.69.9.2604.

311. Kubysheva, N. Soluble ICAM-1 and ICAM-3 antigens in chronic obstructive pulmonary of lungs / N. Kubysheva, L. Postnikova, V. Novikov // European Respiratory Journal, Supplement. – 2009. – Vol. 34, № S53. – P. 12–16.

312. Kussick, S.J. Using 4-color flow cytometry to identify abnormal myeloid populations / S.J. Kussick, B.L. Wood // Archives of Pathology & Laboratory Medicine. – 2003. – Vol. 127, N. 9. – P. 1140–1147. – DOI: 10.5858/2003-127-1140-UCFCTI.

313. Large soluble CD18 complexes with exclusive ICAM-1-binding properties are shed during immune cell migration in inflammation / A. Ferapontov, A. Mellemkjær., H.M. McGettrick [et al.] // Journal of Translational Autoimmunity. – 2025. – Vol. 10. – P. 100266. – DOI: 10.1016/j.jtauto.2025.100266.

314. Lemeire, I. Purinergic P2X7 receptor function in lung alveolar macrophages: pharmacologic characterization and bidirectional regulation by Th1 and Th2 cytokines / I. Lemeire, N. Leduc // Drug Development Research. – 2003. – Vol. 59, N. 1 – P. 118–127. – DOI: 10.1002/ddr.10209.

315. Leung, P.S. The physiology of a local renin-angiotensin system in the pancreas / P S. Leung // The Journal of Physiology. – 2007. – Vol. 580, Pt 1. – P. 31–37. – DOI: 10.1113/jphysiol.2006.126193.

316. Levine, S.J. Mechanisms of soluble cytokine receptor generation / S.J. Levine // The Journal of Immunology. – 2004. – Vol. 173. – P. 5343–5348. – DOI:10.4049/jimmunol.173.9.5343.

317. Liu, D. Dehydroepiandrosterone stimulates nitric oxide release in vascular endothelial cells: evidence for a cell surface receptor / D. Liu, J.S. Dillon // Steroids. – 2004. – Vol. 69, N. 4. – P. 279–289. – DOI: 10.1016/j.steroids.2004.02.004.

318. Local effects of synthetic leukotrienes (LTC4, LTD4, LTE4, and LTB4) in human skin / N.A. Soter, R.A. Lewis, E.J. Corey, K.F. Austen // The Journal of investigative dermatology. – 1993. – Vol. 80, N. 2. – P. 115–119. – DOI: 10.1111/1523-1747.ep12531738.

319. Logtenberg, M.E.W. The CD47-SIRPα immune checkpoint / M.E.W. Logtenberg, F.A. Scheeren, T.N. Schumacher // Immunity. – 2020. – Vol. 52, N. 5. – P. 742–752. – DOI: 10.1016/j.immuni.2020.04.011.

320. Lusher, T.F. Biology of endothelium / T.F. Lusher, M. Barton // Clinical Cardiology. – 1997. – Vol. 10. – P. 3–10.

321. Lusher, T.F. Endotelium-derived relaxing factor potential role in coronary disease / T.F. Lusher // European Heart Journal. – 1989. – Vol. 10. – P. 847–857.

322. Maintenance of mouse trophoblast stem cells in KSR-based medium allows conventional 3D culture / S. Sun, S. Yano, M.O. Nakanishi [et al.] // Journal of Reproduction and Development. – 2021. – Vol. 67, N. 3. – P. 197–205. – DOI: 10.1262/jrd.2020-119.

323. Mareeva, T. How a T cell receptor-like antibody recognizes major histocompatibility complex-bound peptide / T. Mareeva, E. Martinez-Hacktrt, Y. Sykulev // Journal of Biological Chemistry. – 2008. – Vol. 283, N. 43. – P. 29053–29059. – DOI:10.1074/jbc.M804996200.

324. Mathivanan, S. Exosomes: extracellular organelles important in intercellular communication / S. Mathivanan, H. Ji, R.J. Simpson // Journal of Proteomics. – 2010. – Vol. 73, N. 10. – P. 1907–1920. – DOI: 10.1016/j.jprot.2010.06.006.

325. McGettrick, A.F. The Role of HIF in Immunity and Inflammation / A.F. McGettrick, L.A.J. O'Neill // Cell Metabolism. − 2020. − Vol. 32, N. 4. − P. 524−536. – DOI: 10.1016/j.cmet.2020.08.002.

326. Mechanism of release of soluble forms of tumor necrosis factor/lymphotoxin receptors by phorbol maristate acetate-stimulated human THP-1 cells in vitro / C. Hwang, M. Gatanaga, G. Granger [et al.] // Journal of Immunology. – 1993. – Vol.151, N. 10. – P. 5631–5638.

327. Membrane vesicles, current state-of-the-art: emerging role of extracellular vesicles / B. György, T.G. Szabó, M. Pásztói [et al.] // Cellular and Molecular Life Sciences. – 2011. – Vol. 68, N. 16. – P. 2667–2688. – DOI: 10.1007/s00018-011-0689-3.

328. Meza Guzman, L.G. Natural killer cells: tumor, surveillance and signaling / L.G. Meza Guzman, N. Keating, S. E. Nicholson // Cancers (Basel). – 2020. – Vol. 12, N. 4. – P. 952. – DOI:10.3390/cancers12040952.

329. Microvesicle-mediated release of soluble LH/hCG receptor (LHCGR) from transfected cells and placenta explants / A.E. Chambers, P.F. Stanley, H. Randeva, S. Banerjee // Reproductive Biology and Endocrinology. – 2011. – Vol. 9. – P. 64. – DOI:10.1186/1477-7827-9-64.

330. Mitre, E. Parasite antigen-driven basophils are a major source of IL-4 in humane filarial infections / E. Mitre, R.T. Tayor // Journal of Immunology. – 2004. – Vol. 173, N. 4. – P. 2439–2445. – DOI:10.4049/JIMMUNOL.172.4.2439.

331. Modeling and simulation with hybrid functional petri nets of the role of interleukin-6 in human early haematopoiesis / S. Troncale, F. Tahi, D. Camprad [et al.] // Proceedings of the Pacific Symposium. World Scientific. – 2006. – N. 11. – P. 427–438.

332. Modlin, R.L. The toll receptors of innate immunity on microbal pathogens / R.L. Modlin, H.D. Brightbill, P.J. Godowski // The New England Journal of Medicine. – 1999. – Vol. 340, N. 23. – P. 1834–1835. – DOI: 10.1056/NEJM199906103402312.

333. Mosaic analysis of insulin receptor function / T. Kitamura, Y. Kitamura, J. Nakae [et al.] // The Journal of Clinical Investigation. – 2004. – Vol. 113, N. 2. – P. 209–219. – DOI: 10.1172/JCI17810.

334. Moschonas, I.C. The pathway of neutrophil extracellular traps towards atherosclerosis and thrombosis / I.C. Moschonas, A.D. Tselepis // Atherosclerosis. – 2019. – Vol. 288. – P. 9–16. – DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.919.

335. Natural killer cells and their function in Takayasu's arteritis / T. Li, N. Gao, W. Cui [et al.] // Clinical and Experimental Rheumatology. – 2020. – Vol. 124, N. 2. – P. 84–90.

336. Natural killer cells generated from human induced pluripotent stem cells mature to CD56brightCD16+NKp80+/-In-Vitro and Express KIR2DL2/DL3 and KIR3DL1 / J. Euchner, J. Sprissler, T. Cathomen [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2021. – Vol. 4, N. 12. – P. 640−672. – DOI: 10.3389/fimmu.2021.640672.

337. Nedergaard, J. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans / J. Nedergaard, T. Bengtsson, B. Cannon // American Journal of

Physiology – Endocrinology and Metabolism. – 2007. – Vol. 293, N. 2. – P. E444–452. – DOI: 10.1152/ajpendo.00691.2006.

338. Neutrophils from burn patients are unable to increase the expression of CD11b/CD18 in response to inflammatory stimuli / D.A. Rodeberg, R.C. Bass, J.W. Alexander [et al.] // Journal of Leukocyte Biology. – 1997. – Vol. 61, N. 5. – C. 572–582. – DOI: 10.1002/jlb.61.5.575.

339. New mechanism for Notch signaling to endothelium at a distance by Delta-like 4 incorporation into exosomes / H. Sheldon, E. Heikamp, H. Turley [et al.] // Blood. – 2010. – Vol. 116, N.13. – P. 2385–2394. – DOI: 10.1182/blood-2009-08-239228.

340. NK cells and the profile of inflammatory cytokines in the peripheral blood of patients with advanced carcinomas / L.M. Saito, R.C. Ortiz, N.G. Amor [et al.] // Cytokine. – 2024. – Vol. 174. – P. 156455. – DOI: 10.1016/j.cyto.2023.156455.

341. Noh, G. Intravenous immune globulin effects on serum-soluble CD5 levels in atopic dermatitis / G. Noh, F. Lozano // Clinical and experimental allergy. – 2001. – Vol. 31, N.12. – P. 1932–1938. – DOI: 10.1046/j.1365-2222.2001.01124.x.

342. Oxidized low-density lipoprotein induces secretion of interleukin-1ß by macrophages via reactive oxygen species-dependent NLRP3 inflammasome activation / Y. Jian, M. Wang, K. Huang [et al.] // Biochemical and Biophysical Research Communication. – 2012. – Vol. 425, N. 2. – P. 121–126. – DOI:10.1016/j.bbrc.2012.07.011.

343. Palmer, W.H. Ligand independent mechanisms of Notch activity / W.H. Palmer, W.-M. Deng // Trends in Cell Biology. – 2015. – Vol. 25, N. 11. – P. 697–707. – DOI: 10.1016/j.tcb.2015.07.010.

344. Pentraxins and Fc-receptors / J. Lu, K.D. Marjon, K. Mold [et al.] // Immunological Reviews. – 2012. – Vol. 250, N. 1. – P. 230–238. – DOI:10.1111/j.1600-065X.2012.01162.x.

345. Polymorphonuclear granulocytes induced antibody-dependent apoptosis in human breast cancer cells / B. Stockmeyer, T. Beyer, W. Neuhuber [et al.] // Journal of

Immunology. – 2003. – Vol. 171, N. 10. – P. 5124–5129. – DOI:10.4049/jimmunol.171.10.5124.

346. Prefrontal cortex dopamine transporter gene network moderates the effect of perinatal hypoxic-ischemic conditions on cognitive flexibility and brain gray matter density in children / P.M. Miguel, L.O. Pereira, B. Barth [et al.] // Biological Psychiatry. – 2019. Vol. 86, N. 8. – P. 621–630. – DOI: 10.1016/j.biopsych.2019.03.983.

347. Protection from Fas-mediated apoptosis by a soluble form of the Fas molecule / J. Cheng, T. Zhou, C. Liu [et al.] // Science. – 1994 –Vol. 263, N. 5154. – P. 1759–1762. – DOI: 10.1126/science.751090.

348. Proteomic profiling of NCI-60 extracellular vesicles uncovers common protein cargo and cancer type-specific biomarkers / S.N. Hurwitz, M.A. Rider, J.L. Bundy [et al.] // Oncotarget. – 2016. – Vol. 7, N. 52. – P. 86999–87015. – DOI:10.18632/oncotarget.13569.

349. Protocol for Isolation, Stimulation and Functional Profiling of Primary and iPSC-derived Human NK Cells / J.E. Melsen, M. Themeli, M.M. Ostaijen-Ten Dam [et al.] // Bio-Protocol. – 2020. – Vol. 10, N. 23. – P. e3845. – DOI:10.21769/BioProtoc.3845.

350. Pupis, M. Hypoxia as a component of sport training / M. Pupis, P. Korcok. – Banska Bystrica: KTVS FHV UMB, 2007. – 98 p.

351. Quantification of cAMP and cGMP analogs in intact cells: pitfalls in enzyme immunoassays for cyclic nucleotides / K. Werner, F. Schwede, H.-G. Genieser [et al.] // Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology. – 2011. – Vol. 384, N. 2. – P. 169–176. – DOI: 10.1007/s00210-011-0662-6.

352. Rapid ATF4 depletion resets synaptic responsiveness after cLTP / F. Amar, C. Corona, J. Husson [et al.] // eNeuro. – 2021. – Vol. 8, N. 3. – P. 0239-20.2021. – DOI: 10.1523/ENEURO.0239-20.2021.

353. Recognition by ELAM-1 of the sialyl-Lex determinant on myeloid and tumor cells / G. Walz, A. Aruffo, W. Kolanus [et al.] // Science. – 1990. – Vol. 250, N. 4984. – P. 1132–1135.

354. Reduction in mitochondrial potential constitutes an early irreversible step of programmed lymphocyte death in vivo / N. Zamzami, P. Marchetti, M. Castedo [et al.] // Journal of Experimental Medicine. – 1995. – Vol. 181, N. 5. – P. 1661–1672. – DOI: 10.1084/jem.181.5.1661.

355. Role of macrophages in inflammatory lymphangiogenesis: Enhanced production of vascular endothelial growth factor C and D through NF-kappaB activation / K. Watari, S. Nakao, A. Fotovati [et al.] // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 2008. – Vol. 377, N. 3. – P. 826–831. – DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.10.077.

356. Role of metalloproteases in the CD95 signaling pathways / L. Devel, N. Guedeney, S. Bregant [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2022. – Vol. 13. – P. 1074099. – DOI: 10.3389/fimmu.2022.1074099.

357. Ruiz-Arguelles, A. Penetration of autoantibodies into living cells / A. Ruiz-Arguelles, D. Alarcon-Segovia // Israel Medical Association Journal. – 2001. – Vol. 3, N. 2. – P. 121–126.

358. Saito, M. Activation and recruitment of brown adipose tissue by cold exposure and food ingredients in humans / M. Saito, T. Yoneshiro, M. Matsushita // Best Practice and Research in Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2016. – Vol. 30, N. 4. – P. 537–547. – DOI: 10.1016/j.beem.2016.08.003.

359. Samodova, A.V. The correlation between the pool of free adhesion molecule receptors and the activity of the immune system in the Murmansk oblast residents / A.V. Samodova, L.K. Dobrodeeva // Human Physiology. – 2019. – V. 45, N. 1. – P. 90–97. – DOI: 10.1134/S0362119718060105.

360. Saraykin, D.A. Genetic prerequisites of sports success of sportsmen going in for combat sports / D.A. Saraykin // Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. – 2017. – Vol. 9, N. 9. – P. 1569–1572.

361. Schwartzman, R.A. Mechanism of tissue-specific induction of internucleosomal deoxyribonucleic acid cleavage activity and apoptosis by glucocorticoids / R.A. Schwartzman, J.A. Cidlowski // Endocrinology. – 1993. – Vol. 133, N. 2. – P. 591–599. – DOI: 10.1210/endo.133.2.8393769.

362. Sealey, J.E. Plasma rennin and aldosterone measurements in low rennin hypertensive states / J.E. Sealey, R.D. Gordon, F. Mantero // Endocrinology and Metabolism. – 2005. – Vol. 16, N. 3. – P. 86–91.

363. Selective expression of the common acute lymphoblastic leukemia (gp100) antigen on immature lymphoid cells and their malignant counterparts / M. Greaves, G. Hairi, R. Newman [et al.] // Blood. – 1983. – Vol. 61, N. 4. – P. 628–639. – DOI:10.1182/blood.V61.4.628.bloodjournal614628.

364. Serum level of soluble intercellular adhesion molecule 1 in patients with chronic liver disease related to hepatitis C virus: a prognostic marker for responses to interferon treatment / F. Capra, E. De Maria, C. Lunardi [et al.] // The Journal of Infectious Diseases. – 2000. – Vol. 18, N. 2. – P. 425–431. – DOI:10.1086/315265.

365. Serum markers of apoptosis decrease with age and cancer stage / N. Kavathia, A. Jain, J. Walston [et al.] // Aging. – 2009. – Vol. 1, N. 7. – P. 652–663. – DOI: 10.18632/aging.100069.

366. Serum sAPO-1/Fas levels in multiple sclerosis / S. Bansil, C.R. Holtz, S.D. Cook, C. Rohowsky-Kochan // Acta Neurologica Scandinavica. – 1997. – Vol. 95, N. 4. – P. 208–210. – DOI: 10.1111/j.1600-0404.1997.tb00100.x.

367. Serum transferrin receptor is a truncated form of tissue receptor / Y.J. Shin, R.D. Baynes, B.G. Hudson [et al.] // Journal of Biological Chemistry. – 1990. – Vol. 265, N. 31. – P. 19077–19081.

368. Shedding of lymphocyte function-associated antigen-1 (LEA-1) in a human inflammatory response / B.J. Evans, A. McDoowall, P. Taylor [et al.] // Blood. – 2006. – Vol. 107, N. 9. – P. 3593–3599. – DOI: 10.1182/blood-2005-09-3695.

369. Shipp, M.A. Hematopoietic differentiation antigens that are membrane associated enzymes: Cutting is the key! / M.A. Shipp, A.T. Look // Blood. – 1993. – Vol. 82, N. 4 – P. 1052–1070.

370. Shouse, A.N. Interleukin-2 signaling in the regulation of T cell biology in autoimmunity and cancer / A.N. Shouse, K.M. LaPorte, T.R. Malek // Immunity. – 2024. − Vol. 57, N. 3. – P. 414−428. – DOI: 10.1016/j.immuni.2024.02.00.

371. Sills, E.S. Epigenetics, ovarian cell plasticity, and platelet-rich plasma: Mechanistic theories / E.S. Sills, S.H. Wood // Journal of Reproduction and Fertility. – 2022. – Vol. 3, N. 4. – P. 44–51. – DOI: 10.1530/RAF-22-0078.

372. Simpson, R.J. Proteomic profiling of exosomes: current perspectives / R.J. Simpson, S.S. Jensen, J.W.E. Lim // Proteomics. – 2008. – Vol. 8, N. 19. – P. 4083–4099. – DOI:10.1002/pmic.200800109.

373. Smith, K.A. Interleukin-2: Inception, impact, and implications / K.A. Smith // Science. – 1988. – Vol. 240. – P. 1169–1176.

374. SnapShot: Natural Killer Cells / A. Crinier, E. Narni-Mancinelli, S. Ugolini, E. Vivier // Cell. – 2020. – Vol. 180, N. 6. – P. 1280−1286. – DOI:10.1016/j.cell.2020.02.029.

375. Solberg, H.E. Approved recommendation on the theory of reference values. Part 1. The concept of reference values – IFCC / H.E. Solberg. – 1986. – DOI:10.1016/0009-8981(87)90224-5.

376. Sollberger, G. Approaching Neutrophil Pyroptosis / G. Sollberger // Journal of Molecular Biology. – 2022. – Vol. 434, N. 4. – P. 167335. – DOI:10.1016/j.jmb.2021.167335.

377. Soluble HLA class I in the serum of transplant recipients / V.K. Rhynes, J.C. McDonald, F.B. Gelder [et al.] // Annals of Surgery. – 1993. – Vol. 217, N. 5. – P. 485–491. – DOI: 10.1097/00000658-199305010-00008.

378. Soluble HLA class I induces NK cell apoptosis upon the engagement of killer-activating HLA class I receptors through FasL-Fas interaction / G.M. Spaggiari, P. Contini, A. Dondero, R. Carosio // Blood. – 2002. – Vol. 100, N. 12. – P. 4098–4107. – DOI: 10.1182/blood-2002-04-1284.

379. Soluble HLA class I molecules/CD8 ligation trigger apoptosis of CD8+ cells by Fas/Fas-ligand interaction / F. Puppo, P. Contini, M. Ghio [et al.] // Scientific World Journal. – 2002. – Vol. 12, N. 2. – P. 421–423. – DOI: 10.1100/tsw.2002.122.

380. Soluble HLADR and soluble CD95 ligand levels in pregnant women with antiphospholipid syndromes / V. Rebmann, E. Ronin-Walknowska, O. Sipak-Szmigiel

[et al.] // Tissue Antigens. – 2003. – Vol. 62, N. 6. – P. 536–541. – DOI:10.1046/j.1399-0039.2003.00138.x.

381. Soluble HLA-I and HLA-II molecules are potential prognostic markers of progression of systemic and local inflammation in patients with COPD / N. Kubysheva, S. Soodaeva, V. Novikov [et al.] // Disease Markers. – 2018. – Vol. 2018. – P. 3614341. – DOI: 10.1155/2018/3614341.

382. Soluble LILRA3, a potential natural anti-inflammatory protein, is increased in patients with rheumatoid arthritis and is tightly regulated by interleukin 10, tumor necrosis factors-α and interferon-γ / H. An, V. Chandra, B. Pirairo [et al.] // The Journal of Rheumatology. – 2010. – Vol. 37, N. 8. – P. 1596–1606. – DOI:10.3899/jrheum.091119.

383. Soluble macrophage-derived CD163: a homogenous ectodomain protein with a dissociable haptoglobulin-hemoglobin binding / H.J. Møller, M.J. Nielsen, M.B. Maniecki [et al.] // Immunology. – 2010. – Vol. 215, N. 5. – P. 406–412. – DOI:10.1016/j.imbio.2009.05.003.

384. Soluble receptors of TNF-alpha with molecular mass 55 kDa in rheumatoid arthritis: clinical role / O.V. Stepanets, N.V. Chichasova, M.B. Nasonova [et al.]. // Clinical Medicine (Russian Journal). – 2003. – Vol. 81, N. 4. – P. 42–46.

385. Soluble Triggering Receptors Expressed on Myeloid Cells (sTREM) in Acute Ischemic Stroke: A Potential Pathway of sTREM-1 and sTREM-2 Associated with Disease Severity / G. Salafia, A. Carandina, R.M. Sacco [et. al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – Vol. 25, N. 14. – P. 7611. DOI: 10.3390/ijms25147611.

386. Starikova, E.A. Heterogeneity of mononuclear phagocytes: subpopulations and plasticity / E.A. Starikova, E.P. Kiseleva, I.S. Freidlin // Successes of modern biology. –2005. – Vol. 125, N. 5. – P. 466–477.

387. Strasser, A. The many roles of FAS receptor signaling in the immune system / A. Strasser, P.J. Jost, S. Nagata // Immunity. – 2009. – Vol. 30, N. 2. – P. 180–192. – DOI: 10.1016/j.immuni.2009.01.001.

388. Structural basis for inflammation-driven shedding of CD163 ectodomain and tumor necrosis factor-α in macrophages / A. Etzerodt, M.R. Rasmussen, P. Svendsen [et al.] // The Journal of Biological Chemistry. – 2014. – Vol. 289, N. 2. – P. 778–788. – DOI: 10.1074/jbc.M113.520213.

389. Superior mesenteric ganglion via ovarian plexus nerve involved in the cross-talk between noradrenaline and GnRH in rat ovaries / M.B. Delsouc, S. Vallcaneras, C.D. Becerra [et al.] // Systems Biology in Reproductive Medicine. – 2023. – Vol. 69, N. 2. – P. 87–100. – DOI:10.1080/19396368.2022.2153096.

390. Takagi, K. Determination of human linear IgE epitopes of Japanese cedar allergen Cry j I / K. Takagi, R. Teshima, J. Sawada // Biological and Pharmaceutical Bulletin. – 2005. – Vol. 28, N. 8. – P. 1496–1499. – DOI: 10.1248/bpb.28.1496.

391. Testa, U. Recent developments in the understanding of iron metabolism / U. Testa // Journal of Hematology. – 2002. – Vol. 3, N. 2. – P. 63–89. – DOI:10.1038/sj/thj/6200163.

392. Testosterone alters Iron metabolism and Stimulates Red Cell Production Independently of Dihydrotestosterone / L.A. Beggs, J.F. Yarrow, C.F. Conover [et al.] // American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism. – 2014. – Vol. 307, N. 5 – P. E456–E461. – DOI: 10.1152/ajpendo.00184.2014.

393. Testosterone dose-response relationships in healthy young men / S. Bhasin, L. Woodhouse, R. Casaburi [et al.] // American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism. – 2001. – Vol. 281, N. 6. – P. 1172–1181. – DOI:10.1152/ajpendo.2001.281.6.E1172.

394. Teufel, A. Frcp1 and Frcp 2, two novel fibronectin type III repeat containing genes / A. Teufel // Gene. – 2002. – Vol. 297, N. 1/2. – P. 79–83. – DOI: 10.1016/S0378-1119(02)00828-4.

395. The CD16 and CD32b Fc-gamma receptors regulate antibody-mediated responses in mouse natural killer cells / O.A. Aguilar, M.D. Gonzalez-Hinojosa, J.S. Arakawa-Hoyt [et al.] // Journal of Leukocyte Biology. – 2023. – Vol. 113, N. 1. – P. 27–40. – DOI: 10.1093/jleuko/qiac003.

396. The effects of cigarette smoke extract on the endothelial production of soluble intercellular adhesion molecule-1 are mediated through macrophages, possibly by inducing TNF-alpha release / X. Zhang, L. Wang, H. Zhang H. [et al.] // Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology. – 2002. – Vol. 24, N. 5. – P. 261–265. – DOI: 10.1358/mf.2002.24.5.802302.

397. The extrahepatic role of TFR2 in iron homeostasis / L. Silvestri, A. Nai, A. Pagan [et al.] // Frontiers in Pharmacology. – 2014. – Vol. 5. – P. 93. – DOI: 10.3389/fphar.2014.00093.

398. The levels of soluble forms of CD21 and CD83 in multiple sclerosis / S. Karampoor, H. Zahednasab, M. Etemadifar [et al.] // Journal of Neuroimmunology. – 2018. – Vol. 320. – P. 11–14. – DOI: 10.1016/j.jneuroim.2018.04.005.

399. The ratio of neutrophils to lymphocytes and the phenotypes of neutrophils in patient with early gastric cancer / M. Hirashima, S. Higuchi, K. Sakamoto, T. Nishiyama // Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. – 1997. – Vol. 124, N. 6. – P. 329–334. – DOI: 10.1007/s004320050178.

400. The role of allergen-specific IgE, IgG and IgA in allergic disease / M.H. Shamji, R. Valenta, T. Jardetzky [et al.] // Allergy. – 2021. – Vol. 76, N. 12. – P. 3627–3641. – DOI: 10.1111/all.14908.

401. The role of endothelin-1 and endothelin receptor antagonists in inflammatory response and sepsis / A. Kowalczyk, P. Kleniewska, M. Kolodziejczyk [et al.] // Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis. – 2015. – Vol. 63, N. 1. – P. 41–52. – DOI: 10.1007/s00005-014-0310-1.

402. The Role of Soluble CD163 (sCD163) in Human Physiology and Pathophysiology / A. Plevriti, M. Lamprou, E. Mourkogianni [et al.] // Cells. – 2024. – Vol. 13, N. 20. – P. 1679. – DOI: 10.3390/cells13201679.

403. The Role of soluble HLA-G in the vertical transmission of Toxoplasma gondii / H.F. Wang, Y.Z. Jiang, L.Q. Ren [et al.] // Molecular Biology. – 2019. – Vol. 53, N. 2. – P. 303–310. – DOI: 10.1134/S0026898419020162.

404. The vascular endothelium of the adipose tissue gives rise to both white and brown fat cells / K.V. Tran, O. Gealekman, A. Frontini [et al.] // Cell Metabolism. – 2012. – Vol. 15, N. 2. – P. 222–229. – DOI: 10.1016/j.cmet.2012.01.008.

405. Theofilopoulus, A.N. Immune complexes in human diseases: a review / A.N. Theofilopoulus, F.J. Dixon // The American Journal of Pathology. – 1980. – Vol. 100, N. 2. – P. 529–594.

406. Thyroid hormones and the mechanisms of adaptation to cold / S. Tsibulnikov, L. Maslov, N. Voronkov [et al.] // Hormones (Athens). – 2020. – Vol. 19, N. 3. – P. 329–339. – DOI: 10.1007/s42000-020-00200-2.

407. T-lymphocytes induce human cancer cells derived from solid malignant tumors to secrete galectin-9 which facilitates immunosuppression in cooperation with other immune checkpoint proteins / S. Schlichtner, I.M. Yasinska, G.S. Lall [et al.] // Journal for Immuno Therapy of Cancer. – 2023. – Vol. 11, N. 1. – P. e 005714. – DOI: 10.1136/jitc-2022-005714.

408. TOBY Protocol and handbook / [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.npeu.ox.ac.uk/tobyregister/docs.

409. Transfer of differentiation signal by membrane microvesicles harboring hedgehog morphogens / M.C. Martínez, F. Larbret, F. Zobairi [et al.] // Blood. – 2006. – Vol. 108, N. 9. – P. 3012–3020. – DOI: 10.1007/s10735-012-9415-1.

410. Transferrin receptors in rat plasma / Y. Beguin, H.A. Huebers, B. Josephson, C.A. Finch // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 1988. – Vol. 85, N. 2. – P. 637–640. – DOI:10.1073/pnas.85.2.637.

411. Tumor immune microenvironment in brain metastases from gynecologic malignancies / C.M. Gill, M.R. D'Andrea, S. Tomita [et al.] // Cancer Immunology, Immunotherapy. – 2021. – Vol. 70, N. 10. – P. 2951–2960. – DOI: 10.1007/s00262-021-02909-4.

412. Urinary free cortisol is a reliable index of adrenal cortisol production in patients with liver cirrhosis / M. Michailidou, I. Aggeletopoulou, M. Kouskoura [et al.]

// Endocrine. – 2022. – Vol. 76, N. 3. – P. 697–708. – DOI: 10.1007/s12020-022-03055-2.

413. Vaillant, A.A.J. Immediate hypersensitivity reactions (Archived). In: StatPearls [Internet] / A.A.J. Vaillant, R. Vashisht, P.M. Zito // Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – 2024.

414. Vassilakopoulos, T. The immune response to resistive breathing / T. Vassilakopoulos, C. Roussos, S. Zakynthinos // European Respiratory Journal – 2004. – Vol. 24. – P. 1033–1043. – DOI: 10.1183/09031936.04.00067904.

415. Vignali, D.A. How regulatory T cells work / Vignali D.A., Collison L.W., Workman C.J. // Nature Reviews Immunology. – 2008. – Vol. 8, N. 7. – P. 523–532. – DOI: 10.1038/nri2343.

416. Virtanen, K.A. Brown adipose tissue functions in humans / K.A. Virtanen, W.D. van Marken Lichtenbelt, P. Nuutila // Biochimica et Biophysica Acta. – 2013. – Vol. 1831, N. 5. – P. 1004–1008. – DOI: 10.1016/j.bbalip.2012.12.011.

417. Wajant, H. Tumor necrosis factor signaling / H. Wajant, K. Pfizenmaier, P. Scheurich // Cell Death and Differentiation. – 2003. – Vol. 10, N. 1. – P. 45–65. – DOI: 10.1038/sj.cdd.4401189.

418. Wautier, J.L. Cellular and molecular aspects of blood cell-endothelium interactions in vascular disorders / J.L. Wautier, M.P. Wautier // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21, N. 15. – P. 5315. – DOI:10.3390/ijms21155315.

419. Wehr, T.A. Photoperiodism in humans and other primates: evidence and implications / T.A. Wehr // Journal of Biological Rhythms. – 2001. – Vol. 19, N. 4. – P. 173–177. – DOI: 10.1177/074873001129002060.

420. Weismann, U.N. Effect of chloroquine on cultured fibroblasts: release of lysosomal hydrolases and inhibition of their uptake / U.N. Wiesmann, S. DiDonato, N.N. Herschkowitz // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 1975. – Vol. 66, N. 4. – P. 1338–1343. – DOI: 10.1016/0006-291x(75)90506-9.

421. Williams, A.G. Similarity of polygenic profiles limits the potential for elite human physical performance / A.G. Williams, J.P. Folland // The Journal of physiology. – 2008. – Vol. 586, N. 1. – P. 113–121. – DOI: 10.1113/jphysiol.2007.141887.

422. Yan, S.F. Soluble RAGE: therapy and biomarker in unraveling the RAGE axis in chronic disease and aging / S.F. Yan, R. Ramasamy, A.M. Schmidt // Biochemical Pharmacology. – 2010. – Vol. 79, N. 10. – P. 1379–1386. – DOI:10.1016/j. bcp.2010.01.013.

423. Zweier, J.I. Non-enzymatic nitric oxyde syntesis in biological systems / J.I. Zweier, A. Samouilov, P. Kuppusamy // Biochimica et Biophysica Acta - Bioenergetics. – 1999. – Vol. 1411, N. 2-3. – P. 250–262. – DOI: 10.1016/s0005-2728(99)00018-3.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 91 – Среднее содержание субпопуляций лейкоцитов при высоком уровне физиологической концентрации и концентрации выше физиологических пределов сывороточного рецептора к трансферрину у жителей Архангельской обл., M±m

Параметр, ед. изм.	пол	Высокий уровень физиологической концентрации sCD71 n = 186	Концентрация sCD71 выше физиологического предела n = 120
Сывороточный рецептор к трансферрину sCD71, нг/мл	ж.	1346,24±20,99	1991,73±60,15**
	м.	1325,02±23,79	1978,33±47,73**
Лейкоциты, 10^9 кл/л	ж.	5,99±0,19	5,90±0,23
	м.	6,88±0,21	6,63±0,32
Нейтрофильные гранулоциты, 10^9 кл/л	ж.	2,94±0,15	3,02±0,14
	м.	3,91±0,16	3,63±0,26
Палочкоядерные нейтрофилы, 10^9 кл/л	ж.	0,21±0,03	0,26±0,03
	м.	0,20±0,02	0,20±0,02
Сегментоядерные нейтрофилы, 10^9 кл/л	ж.	2,73±0,14	2,76±0,15
	м.	3,70±0,17	3,43±0,28
Моноциты, 10^9 кл/л	ж.	0,30±0,03	0,30±0,02
	м.	0,43±0,03	0,41±0,04
Эозинофилы, 10^9 кл/л	ж.	0,11±0,01	0,11±0,01
	м.	0,18±0,02	0,18±0,02
Базофилы,10^9 кл/л	ж.	0,07±0,01	0,05±0,01
	м.	0,09±0,04	0,08±0,02
Лимфоциты,10^9 кл/л	ж.	2,57±0,11	2,42±0,12
	м.	2,27±0,10	2,33±0,14

Примечание – уровень статистической значимости: **p < 0,01 – значимость различий с высоким уровнем физиологической концентрации sCD71.

Таблица 92 – Среднее содержание фенотипов лимфоцитов при высоком уровне физиологической концентрации и концентрации выше физиологических пределов сывороточного рецептора к трансферрину у жителей Архангельской обл., M±m

Параметр, ед. изм	пол	Высокий уровень физиологической концентрации sCD71 n = 186	Концентрация sCD71 выше физиологического предела n = 120
Сывороточный рецептор к трансферрину sCD71, нг/мл	ж.	1346,24±20,99	1991,73±60,15**
	м.	1325,02±23,79	1978,33±47,73**
Т-лимфоциты к трансферрину CD71, 10^9 кл/л	ж.	0,52±0,02	0,52±0,02
	м.	0,57±0,02	0,58±0,03

Окончание таблицы 92

Параметр, ед. изм	пол	Высокий уровень физиологической концентрации sCD71 n = 186	Концентрация sCD71 выше физиологического предела n = 120
Зрелые Т-лимфоциты CD3+, 10^9 кл/л	ж.	0,77±0,06	0,76±0,05
	м.	0,91±0,03	0,85±0,05
Т-хелперы CD4+,10^9 кл/л	ж.	0,64±0,04	0,62±0,04
	м.	0,55±0,02	0,57±0,04
Цитотоксические Т-лимфоциты CD8+,10^9 кл/л	ж.	0,75±0,05	0,70±0,04
	м.	0,47±0,02	0,50±0,03
В-клетки, готовые к пролиферации CD10+, 10^9 кл/л	ж.	0,55±0,03	0,57±0,04
	м.	0,45±0,03	0,50±0,04
Т-лимфоциты с рецептором к IL-2 CD25+, 10^9 кл/л	ж.	0,43±0,04	0,46±0,04
	м.	0,62±0,07	0,60±0,06
Натуральные киллеры CD16+, 10^9 кл/л	ж.	0,44±0,04	0,44±0,05
	м.	0,47±0,02	0,45±0,03
Натуральные киллеры CD56+, 10^9 кл/л	ж.	0,53±0,05	0,50±0,04
	м.	0,35±0,03	0,38±0,06
Молекула межклеточной адгезии CD62L+, 10^9 кл/л	ж.	0,53±0,05	0,54±0,05
	м.	0,35±0,03	0,37±0,03
Молекула межклеточной адгезии CD54+, 10^9 кл/л	ж.	0,64±0,05	0,57±0,06
	м.	0,75±0,05	0,69±0,06
Fc-рецептор к IgE CD23+, 10^9 кл/л	ж.	0,47±0,04	0,45±0,04
	м.	0,69±0,06	0,67±0,05
Клетки, программируемые к клеточной гибели с рецептором CD95+, 10^9кл/л	ж.	0,44±0,04	0,49±0,06
	м.	0,56±0,05	0,52±0,06

Примечание – уровень статистической значимости: $^{**}p < 0,01$ – значимость различий с высоким уровнем физиологической концентрации sCD71

Таблица 93 – Средняя концентрация цитокинов при высоком уровне физиологической концентрации и концентрации выше физиологических пределов сывороточного рецептора к трансферрину у жителей Архангельской обл., M ± m

Параметр, ед. изм	пол	Высокий уровень физиологической концентрации sCD71 n = 186	Концентрация sCD71 выше физиологического предела n = 120
Сывороточный рецептор к трансферрину sCD71, нг/мл	ж.	1346,24±20,99	1991,73±60,15**
	м.	1325,02±23,79	1978,33±47,73**
IL-1β, пг/мл	ж.	4,66±0,59	3,89±0,55
	м.	8,19±0,79	8,59±0,63
IL-6, пг/мл	ж.	4,02±0,69	3,66±0,42
	м.	8,22±0,75	8,08±0,87

Окончание таблицы 93

Параметр, ед. изм	пол	Высокий уровень физиологической концентрации sCD71 n = 186	Концентрация sCD71 выше физиологического предела n = 120
Сывороточный рецептор к трансферрину sCD71, нг/мл	ж.	1346,24±20,99	1991,73±60,15**
	м.	1325,02±23,79	1978,33±47,73**
TNF-α, пг/мл	ж.	14,56±2,52	13,92±2,16
	м.	21,24±2,79	19,10±3,25
IL-10, пг/мл	ж.	6,65±0,50	6,08±0,37
	м.	6,40±0,51	5,98±0,74

Примечание – уровень статистической значимости: **p < 0,01 – значимость различий с высоким уровнем физиологической концентрации sCD71.

Таблица 94 – Средняя концентрация иммуноглобулинов при высоком уровне физиологической концентрации и концентрации выше физиологических пределов сывороточного рецептора к трансферрину у жителей Архангельской обл., M ± m

Параметр, ед. изм	пол	Высокий уровень физиологической концентрации sCD71 n = 186	Концентрация sCD71 выше физиологического предела n = 120
Сывороточный рецептор к трансферрину sCD71, нг/мл	ж.	1346,24±20,99	1991,73±60,15**
	м.	1325,02±23,79	1978,33±47,73**
IgA, г/л	ж.	1,67±0,48	1,45±0,39
	м.	2,01±0,20	1,87±0,27
IgM, г/л	ж.	2,94±0,38	2,62±0,43
	м.	2,41±0,20	2,35±0,31
IgG, г/л	ж.	14,40±1,89	14,32±1,73
	м.	15,87±1,35	14,23±1,65
IgE, МЕ/мл	ж.	18,38±3,81	19,07±4,43
	м.	38,54±5,02	32,90±6,11

Примечание – уровень статистической значимости: **p < 0,01 – значимость различий с высоким уровнем физиологической концентрации sCD71.

Таблица 95 – Средняя концентрация циркулирующих иммунных комплексов при высоком уровне физиологической концентрации и концентрации выше физиологических пределов сывороточного рецептора к трансферрину у жителей Архангельской обл., M±m

Параметр, ед. изм	пол	Высокий уровень физиологической концентрации sCD71 n = 186	Концентрация sCD71 выше физиологического предела n = 120
Сывороточный рецептор к трансферрину sCD71, нг/мл	ж.	1346,24±20,99	1991,73±60,15**
	м.	1325,02±23,79	1978,33±47,73**
ЦИК IgA, г/л	ж.	3,50±0,39	3,98±0,45
	м.	6,24±0,39	6,12±0,42
ЦИК IgM, г/л	ж.	4,78±0,59	5,34±0,50
	м.	6,55±0,47	6,29±0,54
ЦИК IgG, г/л	ж.	8,33±0,58	8,69±0,72
	м.	8,25±0,62	8,75±0,79

Примечание – уровень статистической значимости: **p < 0,01 – значимость различий с высоким уровнем физиологической концентрации sCD71.

Таблица 96 – Средние значения процента активных фагоцитов, фагоцитарного числа при высоком уровне физиологической концентрации и концентрации выше физиологических пределов сывороточного рецептора к трансферрину у жителей Архангельской обл., M±m

Параметр, ед. изм	пол	Высокий уровень физиологической концентрации sCD71 n = 186	Концентрация sCD71 выше физиологического предела n = 120
Сывороточный рецептор к трансферрину sCD71, нг/мл	ж.	1346,24±20,99	1991,73±60,15**
	м.	1325,02±23,79	1978,33±47,73**
Процент активных фагоцитов, %	ж.	55,02±1,14	58,51±2,24
	м.	56,17±1,09	53,50±2,42
Фагоцитарное число, шт.	ж.	4,78±0,25	4,96±0,29
	м.	5,35±0,33	5,12±0,31

Примечание – уровень статистической значимости: **p < 0,01 – значимость различий с высоким уровнем физиологической концентрации sCD71.

Таблица 97 – Средняя концентрация гормонов при высоком уровне физиологической концентрации и концентрации выше физиологических пределов сывороточного рецептора к трансферрину у жителей Архангельской обл., M±m

Параметр, ед. изм	пол	Высокий уровень физиологической концентрации sCD71 n = 30	Концентрация sCD71 выше физиологического предела n = 30
Сывороточный рецептор к трансферрину sCD71, нг/мл	ж.	1346,24±20,99	1991,73±60,15**
	м.	1325,02±23,79	1978,33±47,73**
Кортизол, нмоль/л	ж.	485,17 ± 57,04	454,52 ± 60,04
	м.	568,48 ± 57,04	579,28 ± 55,98
Альдостерон, пг/мл	ж.	140,89 ± 7,15	149,95 ± 9,15
	м.	125,38 ± 6,42	135,58 ± 8,14
ТТГ, мкМЕ/мл	ж.	1,42 ± 0,27	1,40 ± 0,28
	м.	1,45 ± 0,25	1,48 ± 0,29
Т3, нг/мл	ж.	1,10 ± 0,15	1,17 ± 0,19
	м.	1,12 ± 0,13	1,15 ± 0,15
Т4, мкг/дл	ж.	6,79 ± 0,60	6,87 ± 0,65
	м.	6,68 ± 0,58	6,73± 0,62
Свободный Т3, пмоль/л	ж.	2,51 ± 0,18	2,51 ± 0,18
	м.	2,65 ± 0,20	2,65 ± 0,20
Т4, мкг/дл	ж.	6,79 ± 0,60	6,87 ± 0,65
	м.	6,68 ± 0,58	6,73±0,62
Свободный Т3, пмоль/л	ж.	2,51±0,18	2,51±0,18
	м.	2,65±0,20	2,65±0,20
Свободный Т4, пмоль/л	ж.	14,60±0,80	15,12±0,88
	м.	15,87±1,05	16,23±1,12
ЛГ, мкМЕ/мл	ж.	11,47±0,89	13,39±1,63
ФСГ, мкМЕ/мл	ж.	11,49±0,76	12,68±0,47
Эстрадиол, нмоль/л	ж.	0,39±0,11	0,45±0,16
Пролактин, мМЕ/мл	ж.	363,09 ±76,35	368,74±52,54
Прогестерон, нмоль/л	ж.	3,27±0,45	3,42±0,53
Тестостерон, нмоль/л	м.	16,10±0,79	16,76±0,87

Примечание – уровень статистической значимости: $^{**}p < 0,01$ – значимость различий с высоким уровнем физиологической концентрации sCD71.

Таблица 98 – Средние концентрации катехоламинов при высоком уровне физиологической концентрации и концентрации выше физиологических пределов сывороточного рецептора к трансферрину у жителей Архангельской обл., M±m

Параметр, ед. изм	пол	Высокий уровень физиологической концентрации sCD71 n = 30	Концентрация sCD71 выше физиологического предела n = 30
Сывороточный рецептор к трансферрину sCD71, нг/мл	ж.	1346,24±20,99	1991,73±60,15**
	м.	1325,02±23,79	1978,33±47,73**
Адреналин, пг/мл	ж.	51,33±2,44	54,90±2,82
	м.	54,90±4,73	59,32±3,45
Норадреналин, пг/мл	ж.	336,16±12,45	322,06±12,67
	м.	304,83±8,83	316,12±8,76
Дофамин, пг/мл	ж.	28,21±2,84	25,51±2,35
	м.	98,56±7,24	96,25±8,84

Примечание – уровень статистической значимости: **p < 0,01 – значимость различий с высоким уровнем физиологической концентрации sCD71.

Таблица 99 – Среднее содержание субпопуляций лейкоцитов при высоком уровне физиологической концентрации и концентрации выше физиологических пределов свободной молекулы адгезии sCD54 у жителей Архангельской обл., M±m

Параметр, ед. изм.	Высокий уровень физиологической концентрации sCD54 n=182	Концентрация sCD54 выше физиологического предела n=133
sCD54, нг/мл	214,64±4,57	285,21±7,89**
Лейкоциты, 10^9 кл/л	6,19±0,20	6,02±0,22
Нейтрофильные гранулоциты, 10^9 кл/л	2,94±0,15	2,85±0,12
Палочкоядерные нейтрофилы, 10^9 кл/л	0,17±0,03	0,15±0,03
Сегментоядерные нейтрофилы, 10^9 кл/л	2,77±0,12	2,70±0,12
Моноциты, 10^9 кл/л	0,46±0,03	0,39±0,04
Эозинофилы, 10^9 кл/л	0,14±0,02	0,10±0,03
Базофилы,10^9 кл/л	0,02±0,01	0,03±0,01
Лимфоциты,10^9 кл/л	2,63±0,07	2,65±0,09

Примечание – уровень статистической значимости: **p < 0,01 – значимость различий с высоким уровнем физиологической концентрации sCD54.

Таблица 100 – Среднее содержание фенотипов лимфоцитов при высоком уровне физиологической концентрации и концентрации выше физиологических пределов свободной молекулы адгезии sCD54 у жителей Архангельской обл., M±m

Параметр, ед. изм.	Высокий уровень физиологической концентрации sCD54 n=182	Концентрация sCD54 выше физиологического предела n=133
sCD54, нг/мл	214,64±4,57	285,21±7,89**
Молекула межклеточной адгезии CD54+, 10^9 кл/л	0,54±0,04	0,60±0,05
Зрелые Т-лимфоциты CD3+, 10^9 кл/л	0,71±0,05	0,76±0,06
Т-хелперы CD4+,10^9 кл/л	0,70±0,06	0,66±0,07
Цитотоксические Т-лимфоциты CD8+,10^9 кл/л	0,70±0,06	0,65±0,07
В-клетки, готовые к пролиферации CD10+, 10^9 кл/л	0,43±0,04	0,48±0,05
Натуральные киллеры CD16+, 10^9 кл/л	0,22±0,04	0,25±0,05
Натуральные киллеры CD56+, 10^9 кл/л	0,42±0,04	0,40±0,04
Молекула межклеточной адгезии CD62L+, 10^9 кл/л	0,45±0,04	0,47±0,05
Т-лимфоциты к трансферрину CD71, 10^9 кл/л	0,37±0,02	0,40±0,03
Fc-рецептор к IgE CD23+, 10^9 кл/л	0,39±0,02	0,39±0,03
Клетки, программируемые к клеточной гибели с рецептором CD95+, 10^9кл/л	0,39±0,04	0,44±0,04

Примечание – уровень статистической значимости: **p < 0,01 – значимость различий с высоким уровнем физиологической концентрации sCD54.

Таблица 101 – Средняя концентрация цитокинов при высоком уровне физиологической концентрации и концентрации выше физиологических пределов свободной молекулы адгезии sCD54 у жителей Архангельской обл., M±m

Параметр, ед. изм.	Высокий уровень физиологической концентрации sCD54 n=182	Концентрация sCD54 выше физиологического предела n=133
sCD54, нг/мл	214,64±4,57	285,21±7,89**
IL-1β, пг/мл	4,77±0,88	5,13±1,04
IL-6, пг/мл	5,55±0,83	6,04±1,13
TNF-α, пг/мл	18,91±0,93	19,02±1,05
IL-10, пг/мл	5,01±0,70	5,66±0,79

Примечание – уровень статистической значимости: **p < 0,01 – значимость различий с высоким уровнем физиологической концентрации sCD54.

Таблица 102 – Средняя концентрация иммуноглобулинов при высоком уровне физиологической концентрации и концентрации выше физиологических пределов свободной молекулы адгезии sCD54 у жителей Архангельской обл., M±m

Параметр, ед. изм.	Высокий уровень физиологической концентрации sCD54 n=182	Концентрация sCD54 выше физиологического предела n=133
sCD54, нг/мл	214,64±4,57	285,21±7,89**
IgA, г/л	1,29±0,50	1,23±0,54
IgM, г/л	2,15±0,45	2,23±0,49
IgG, г/л	14,91±0,93	15,12±0,99
IgE, МЕ/мл	99,99±18,97	87,45±20,12

Примечание – уровень статистической значимости: **p < 0,01 – значимость различий с высоким уровнем физиологической концентрации sCD54.

Таблица 103 – Средние концентрации циркулирующих иммунных комплексов при высоком уровне физиологической концентрации и концентрации выше физиологических пределов свободной молекулы адгезии sCD54 у жителей Архангельской обл., M ± m

Параметр, ед. изм.	Высокий уровень физиологической концентрации sCD54 n=182	Концентрация sCD54 выше физиологического предела n=133
sCD54, нг/мл	214,64±4,57	285,21±7,89**
ЦИК IgA, г/л	5,24±0,65	5,13±0,76
ЦИК IgM, г/л	6,41±0,64	6,30±0,84
ЦИК IgG, г/л	8,52±0,59	8,46±0,67

Примечание – уровень статистической значимости: **p < 0,01 – значимость различий с высоким уровнем физиологической концентрации sCD54.

Таблица 104 – Средние значения процента активных фагоцитов, фагоцитарного числа при высоком уровне физиологической концентрации и концентрации выше физиологических пределов свободной молекулы адгезии sCD54 у жителей Архангельской обл., M ± m

Параметр, ед. изм.	Высокий уровень физиологической концентрации sCD54 n=182	Концентрация sCD54 выше физиологического предела n=133
sCD54, нг/мл	214,64±4,57	285,21±7,89**
Процент активных фагоцитов, %	53,64±0,65	52,16±0,74
Фагоцитарное число, шт.	7,40±0,56	8,13±0,65

Примечание – уровень статистической значимости: **p < 0,01 – значимость различий с высоким уровнем физиологической концентрации sCD54.

Таблица 105 – Средняя концентрация гормонов при высоком уровне физиологической концентрации и концентрации выше физиологических пределов свободной молекулы адгезии sCD54 у жителей Архангельской обл., M±m

Параметр, ед. изм.	Высокий уровень физиологической концентрации sCD54 n=30	Концентрация sCD54 выше физиологического предела n=30
sCD54, нг/мл	214,64 ± 4,57	285,21±7,89**
Кортизол, нмоль/л	446,12 ± 52,12	477,79±60,36
Альдостерон, пг/мл	112,23 ± 5,78	121,45±6,12
ТТГ, мкМЕ/мл	1,55 ± 0,30	1,49±0,28
Т3, нг/мл	1,23 ± 0,15	1,20±0,16
Т4, мкг/дл	6,78 ± 0,61	6,89±0,67
Свободный Т3, пмоль/л	2,72 ± 0,19	2,65±0,21
Свободный Т4, пмоль/л	15,29 ± 0,95	15,12±0,87
ЛГ, мкМЕ/мл	12,24 ± 0,75	11,95±0,69
ФСГ, мкМЕ/мл	10,78 ± 0,71	11,03±0,77
Эстрадиол, нмоль/л	0,45±0,13	0,42±0,15
Пролактин, мМЕ/мл	374,28±69,12	387,65±73,38
Прогестерон, нмоль/л	3,55±0,39	3,78±0,47
Тестостерон, нмоль/л	17,19±0,72	17,06±0,68

Примечание – уровень статистической значимости: $^{**}p < 0,01$ – значимость различий с высоким уровнем физиологической концентрации sCD54.

Таблица 106 – Средняя концентрация катехоламинов при высоком уровне физиологической концентрации и концентрации выше физиологических пределов свободной молекулы адгезии sCD54 у жителей Архангельской обл., M±m

Параметр, ед. изм.	Высокий уровень физиологической концентрации sCD54 n=182	Концентрация sCD54 выше физиологического предела n=133
sCD54, нг/мл	214,64±4,57	285,21±7,89**
Адреналин, пг/мл	52,03±1,81	53,29±1,64
Норадреналин, пг/мл	30,54±2,88	25,12±3,63
Дофамин, пг/мл	24,48±1,25	29,95±1,16

Примечание – уровень статистической значимости: $^{**}p < 0,01$ – значимость различий с высоким уровнем физиологической концентрации sCD54