

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

BIOLOGICAL SCIENCES

DOI: 10.12731/2658-6649-2021-13-4-159-174

УДК 612.13:613.166.9:616.155.34

ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОТВЕТА СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА ЧЕЛОВЕКА НА КРАТКОВРЕМЕННОЕ ПРЕБЫВАНИЕ В ВОЗДУШНОЙ СРЕДЕ, ОХЛАЖДЕННОЙ ДО -25°C

Л.В. Губкина, А.В. Самодова

Изучение влияния холода на индивидуальные особенности ответа иммунной системы человека имеет важное значение с позиции обеспечения адаптивных реакций пребывания человека среди экстремальных факторов внешней среды.

Цель исследования. Установить индивидуальные особенности ответа иммунной системы человека на кратковременное пребывание в воздушной среде, охлажденной до -25°C.

Материалы и методы. Проведен комплекс иммунологического исследования состава периферической венозной крови обследованных практически здоровых добровольцев (132 женщины и 40 мужчин) проживающих в г. Архангельске, в возрасте от 21 до 50 лет. Сбор крови производился из локтевой вены натощак утром до и сразу после общего охлаждения в течение 5 минут при температуре -25°C.

Результаты. Установлено, что 14,53% обследованных людей чувствительны к общему охлаждению и имеют исходный высокий уровень фоновой активности иммунной системы. Данные лица отреагировали снижением уровня лимфоцитов в крови в 1,5-4,5 раза за счёт всех функциональных форм лимфоцитов и повышением концентрации АТФ в лимфоцитах. Снижение содержания лимфоцитов в ответ на общее охлаждение ассоциировано с повышением концентрации провоспалительного ИЛ-6 и кортизола без изменений со стороны содержания ИЛ-1 β , ИЛ-4 и ИЛ-10.

Заключение. Действие холода на организм человека приводит к уменьшению числа лимфоцитов в венозной крови в 14,53% случаев, что можно объяснить снижением скорости кровотока в сосудистом русле и переходом лимфоцитов в пристеночный пул, а также, вероятно, увеличением продукции TNF- α , под влиянием которого наступает трансэндотелиальная миграция лимфоцитов в ткани.

Ключевые слова: холод; лимфоциты; цитокины; кортизол; АТФ

Для цитирования. Губкина Л.В., Самодова А.В. Индивидуальные особенности ответа системы иммунитета человека на кратковременное пребывание в воздушной среде, охлажденной до -25°C // *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2021. Т. 13, № 4. С. 159-174. DOI: 10.12731/2658-6649-2021-13-4-159-174

INDIVIDUAL FEATURES OF THE RESPONSE OF THE HUMAN IMMUNITY SYSTEM TO A SHORT-TERM STAY IN AIRCOOLED TO -25°C

L.V. Gubkina, A.V. Samodova

The study of the influence of cold on the individual characteristics of the response of the human immune system is of great importance from the standpoint of ensuring the adaptive reactions of a person's stay among extreme environmental factors.

Purpose of the study. *To establish the individual characteristics of the response of the human immune system to a short-term stay in an air environment cooled to -25°C .*

Materials and methods. *A complex of immunological studies of the composition of the peripheral venous blood of the examined practically healthy volunteers (132 women and 40 men) living in the city of Arkhangelsk, aged from 21 to 50 years, was carried out. Blood was collected from the cubital vein on an empty stomach in the morning before and immediately after total cooling for 5 minutes at a temperature of -25°C .*

Results. *It was found that 14.53% of the examined people are sensitive to general cooling and have an initial high level of background activity of the immune system. These individuals reacted by decreasing the level of lymphocytes in the blood by 1.5-4.5 times due to all functional forms of lymphocytes and by increasing the concentration of ATP in lymphocytes. A decrease in the lymphocyte count in response to general cooling is associated with an increase in the concentration of pro-inflammatory IL-6 and cortisol without changes in the content of IL-1 β , IL-4 and IL-10.*

Conclusion. *The effect of cold on the human body leads to a decrease in the number of lymphocytes in the venous blood in 14.53% of cases, which can be explained by a decrease in the blood flow velocity in the vascular bed and the transition of lymphocytes to the parietal pool, as well as, probably, by an increase in the production of TNF- α , under the influence of which there is a transendothelial migration of lymphocytes into the tissue.*

Keywords: *cold; lymphocytes; cytokines; cortisol; ATP*

For citation. *Gubkina L.V., Samodova A.V. Individual Features of the Response of the Human Immunity System to a Short-Term Stay in Aircooled to -25°C. Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture, 2021, vol. 13, no. 4, pp. 159-174. DOI: 10.12731/2658-6649-2021-13-4-159-174*

Введение

Воздействие экстремальных факторов окружающей среды на организм вызывает ответную реакцию, в первую очередь, со стороны иммунной системы. Факторы окружающей среды, действуя на организм человека, вызывают ответные реакции, которые характеризуются мобилизацией адаптационных механизмов регуляции систем, в том числе и системы крови, изменяя её клеточный состав. Холод является одним из таких факторов и оказывает угнетающее действие на степень выраженности клеточного и гуморального иммунного ответа [1, 7]. Особую проблему в области знаний о влиянии общего охлаждения на организм человека составляют системные реакции с нарушениями микроциркуляции, рециркуляции и миграции клеток крови. При охлаждении организма происходят существенные изменения в системе крови: значительно изменяются морфофункциональные показатели, такие как количество клеток крови, объём, их подвижность. Влияние холода приводит к подавлению функциональной активности Т-лимфоцитов, снижая число Т-хелперов и Т-супрессоров на 10-15% [10]. Многочисленные данные касаются изменения циркуляции в сосудистой сетке кожи после ее охлаждения [20], а также снижения систолического кровяного давления при местном охлаждении в коже пальца [14]. В условиях воздействия низких температур происходит перестройка и активация метаболических процессов [9], обусловленная теплопотерями и компенсаторным повышением теплопродукции, соответственно резко возрастает потребность тканей в кислороде [10]. Существует ряд работ, показывающих продолжительную активацию иммунных реакций при длительном действии низких температур на организм, но эта активация наступает после первоначального подавления. Лимфоциты явля-

ются уникальными и основными иммунокомпетентными клетками [13], обеспечивающими специфический клеточный иммунитет организма, участвующими не только в иммунных реакциях, но и в процессах репарации, регенерации и воспаления. Переохлаждение организма приводит к значительному снижению В-лимфоцитов, уменьшая их значения до нижней границы нормы в первые дни после холодовой травмы, а далее медленно снижая, несколько месяцев спустя после охлаждения наблюдается иммунодефицит: на 4-8 сутки определяется дефицит Т-лимфоцитов [5, 6].

Цель исследования – установить индивидуальные особенности ответа иммунной системы человека на кратковременное пребывание в воздушной среде, охлажденной до -25°C .

Материалы и методы исследования

Обследовано 172 практически здоровых жителя г. Архангельска, из них 132 женщины и 40 мужчин, в возрасте от 21 до 50 лет, до и сразу после пребывания в холодовой камере (УШЗ-25Н, Россия) в течение 5 минут при температуре -25°C . Забор крови производился из локтевой вены натощак утром до и после кратковременного общего охлаждения. Все волонтеры на момент исследования не имели хронических и/или рецидивирующих заболеваний. Во время обследования соблюдались все этические нормы Хельсинской декларации и Директивов Европейского сообщества (2013 г.), у добровольцев получено письменное согласие на исследование.

Определяли систолическое и диастолическое артериальное давление (BP_{syst}, BP_{diast}, мм рт.ст.), температуру тела в ушном канале и на коже тыльной стороны правой кисти в помещении при температуре воздуха $+21,3^{\circ}\text{C}$ до общего охлаждения и после 5-минутного воздействия холодного воздуха при температуре -25°C с 8.00 до 10.00 часов утра. Температуру тела определяли с помощью медицинского электронного инфракрасного термометра DT-635 "A&D Company Ltd" (Япония) перед входом в камеру и после выхода из нее. Термометр устанавливался в ушной проход и на кожу руки перпендикулярно поверхности тела. Обследуемые лица находились в климатической камере в состоянии покоя и в положении стоя. Комплект одежды волонтеров включал нижнее белье, хлопчатобумажный халат и сменную обувь.

Комплекс иммунологического исследования включал изучение состава периферической венозной крови до и после общего кратковременного нахождения человека в камере при температуре -25°C . Количество клеток лейкограммы, нейтрограммы, моноцитограммы, лимфоцитограммы подсчитывали в мазках крови, окрашенных методом по Романовскому-Гимзе,

лимфоцитогамму – по методу И.А. Кассирского (1970), моноцитогамму определяли по О.Н. Григоровой (1956), нейтрограмму – по методу Й. Тодорова (1968). Фенотипирование лимфоцитов проводили в непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием моноклональных антител («МедБиоСпектр», «Сорбент», г.Москва) и методом проточной цитометрии с помощью аппарата Epics XL фирмы «Beckman Coulter» (США) реактивами «Immunotech a Beckman Coulter Company» (Франция). Содержание цитокинов IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α (реактивы Bender Medsystems, Австрия) определяли методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови на автоматическом иммуноферментном анализаторе Evolis фирмы Bio-RAD (Германия). Измерение количества АТФ в лимфоцитах проводили на люминометре ЛЮМ-1 компании «Люмтек» (Россия) с использованием стандартных наборов реактивов «Люмтек».

При статистической обработке данных использовалась программа «Statistica 10.0» (StatSoft, США). Полученные результаты представлены в виде среднего арифметического значения и ошибки среднего ($M \pm m$). Критический уровень значимости (p) в работе принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Формирование адаптивной реакции организма обеспечивается изменением уровня фоновой активности иммунной системы. Известно, что для жителей северных регионов характерно повышение уровня фоновой активности [2].

Установлено, что у 14,53% обследованных лиц ($n=25$; 1 группа) происходило снижение уровня лимфоцитов в крови в 1,5-4,5 раза, 12,21% людей ($n=21$; 2 группа) отреагировали повышением содержания лимфоцитов в 1,5-2 раза и у 73,25% добровольцев ($n=126$; 3 группа) концентрация лимфоцитов до и после пребывания в холодовой камере не имела значимых различий. Индекс массы тела добровольцев в группах не отличался: соответственно 23,45 \pm 0,95, 22,05 \pm 0,49 и 23,81 \pm 0,39 кг/м². Средний возраст обследованных лиц в каждой группе составил 28,32 \pm 2,42; 31,29 \pm 1,62 и 31,29 \pm 1,03 лет соответственно. Ранее нами установлено, что после общего кратковременного пребывания в охлажденной среде температура кожи рук у испытуемых снижалась с 34,28 \pm 0,28 до 23,78 \pm 0,62 $^{\circ}$ C ($p<0,001$) без значимых различий температуры тела в ушном канале (36,80 \pm 0,08 и 36,00 \pm 0,80 $^{\circ}$ C; $p=0,356$) [11]. Показатели систолического и диастолического артериального давления существенно не изменялись при данных условиях (Таблица 1).

Таблица 1.

Показатели артериального давления обследованных лиц до и после пребывания в климатической камере (мм.рт.ст.)

	Систолическое давление		Диастолическое давление	
	До	После	До	После
1 группа (n=25)	123,95±2,96	123,36±3,40	75,57±1,91	76,09±1,65
2 группа(n=21)	121,29±2,83	121,84±3,15	75,29±1,74	76,00±2,27
3 группа(n=126)	122,70±1,75	124,03±2,01	77,07±1,16	76,49±1,38

В 1 группе обследованных добровольцев установлено снижение уровня лейкоцитов в венозной крови, после пребывания в холодной камере, преимущественно за счет снижения содержания лимфоцитов, в том числе малых, средних и больших форм в структуре лимфоцитограммы без изменения со стороны содержания нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов и базофилов. Во 2 группе выявлено повышение содержания лейкоцитов за счет увеличения содержания нейтрофилов и лимфоцитов. В 3 группе людей после пребывания в климатической камере в течение 5 минут при $t = -25^{\circ}\text{C}$ наблюдалось значимое повышение содержание нейтрофилов преимущественно с 3 и 4 сегментами ядер, а также увеличение уровня в крови зрелых моноцитов ($p \geq 0,001$). Во всех группах обследованных лиц процент активных фагоцитов и интенсивность фагоцитоза нейтрофилов не изменялись (таблица 2).

Обращает внимание, что лица, отреагировавшие снижением содержания лимфоцитов в 1,5-4,5 раза после пятиминутного пребывания в условиях при $t = -25^{\circ}\text{C}$, имеют более высокий уровень фоновой активности иммунной системы (таблица 2).

Таблица 2.

Показатели клеток периферической венозной крови у практически здоровых лиц до и после пребывания в среде охлажденной до -25°C ($M \pm m$)

Показатель, 10^9 кл/л	1 группа (n=25)		2 группа (n=21)		3 группа (n=126)	
	До	После	До	После	До	После
Лейкоциты	5,57±0,36	4,67±0,51 **	4,69±0,42	5,75±0,58 ***	5,36±0,14	5,60±0,16 ***
Палочкоядерные нейтрофилы	0,21±0,03	0,20±0,03	0,20±0,03	0,26±0,03	0,23±0,02	0,22±0,02
Сегментоядерные нейтрофилы	2,52±0,25	2,65±0,36	2,40±0,28	2,85±0,43*	2,52±0,09	2,83±0,10 ***
Нейтрофилы	2,74±0,26	2,86 ±0,37	2,60±0,30	3,10±0,44*	2,75±0,09	3,05±0,11 ***
Моноциты	0,26±0,03	0,27±0,04	0,39±0,07	0,32±0,06	0,38±0,02	0,36±0,02

Окончание табл. 2.

Эозинофилы	0,10±0,02	0,08±0,01	0,10±0,01	0,14±0,02	0,12±0,01	0,13±0,01
Базофилы	0,05±0,02	0,02±0,02	0,05±0,01	0,04±0,01	0,04±0,01	0,03±0,003
Лимфоциты	2,47±0,17	1,44±0,14 ***	1,57±0,12	2,26±0,20 ***	2,08±0,07	2,04±0,07
Нейтрофилы с 2 сегментами ядра	0,74±0,07	0,72±0,09	0,71±0,09	0,85±0,12	0,85±0,04	0,92±0,04*
Нейтрофилы с 3 сегментами ядра	1,04±0,13	1,16±0,18	1,04±0,16	1,20±0,27	1,10±0,05	1,21±0,05 ***
Нейтрофилы с 4 сегментами ядра	0,57±0,09	0,59±0,14	0,41±0,07	0,51±0,11	0,45±0,02	0,54±0,03 ***
Нейтрофилы с 5+ сегментами ядра	0,11±0,02	0,09±0,02	0,07±0,01	0,07±0,01	0,08±0,01	0,09±0,01*
Промоноциты	1,27±0,42	1,36±0,42	1,29±0,32	1,21±0,32	0,91±0,14	0,98±0,15
Зрелые моноциты	1,17±0,36	1,46±0,45	1,40±0,32	1,83±0,39	0,95±0,15	1,12±0,17 ***
Полиморфноядерные моноциты	0,29±0,09	0,40±0,14	0,40±0,09	0,57±0,15	0,28±0,04	0,30±0,05
Малые лимфоциты	0,90±0,17	0,51±0,07 **	0,30±0,08	0,50±0,12 **	0,74±0,06	0,81±0,06*
Средние лимфоциты	0,34±0,05	0,16±0,02 ***	0,14±0,04	0,19±0,05	0,41±0,04	0,33±0,03 ***
Большие лимфоциты	0,14±0,02	0,07±0,01 ***	0,06±0,02	0,06±0,01	0,13±0,01	0,11±0,01 **
Процент активных фагоцитов, %	62,52±3,14	62,98±3,44	68,19±4,54	68,88±4,24	65,54±1,23	65,97±1,33
Фагоцитарное число, шт	6,25±0,66	6,66±0,72	5,28±0,60	5,18±0,39	5,26±0,31	5,45±0,30

Примечание: *** $p < 0,001$, ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$ – достоверность различий при сравнении результатов обследованных лиц до и после кратковременного воздействия на организм холода

Так, у обследованных лиц 1 группы выше исходное содержание лейкоцитов, в том числе лимфоцитов преимущественно активированных Т-лимфоцитов к IL-2 (CD25+), трансферрину (CD71+) и молекулам Главного комплекса гистосовместимости класса II (HLA DRII). В структуре лимфоцитограммы выше содержание малых форм клеток, которые, как известно, являются рециркулирующими Т-клетками резервного пула [13].

Снижение содержания лимфоцитов в крови обследованных добровольцев представляло наибольший интерес для рассмотрения и анализа в нашей работе. Лиц, отреагировавших снижением уровня лимфоцитов в крови, после пребывания в холодильной камере в течение 5 мин. при -25°C , относили к чувствительным к кратковременному воздействию холода.

После кратковременного воздействия охлажденного до -25°C воздуха у обследованных добровольцев 1 группы выявлено значимое снижение содержания всех изучаемых в работе фенотипов лимфоцитов (таблица 3).

Таблица 3.

Содержание фенотипов лимфоцитов периферической крови обследованных лиц 1 группы (n=25) до и после пребывания в охлажденной среде ($M\pm m$)

Показатели, $\times 10^9$ кл/л	До	После
CD3+	0,93 \pm 0,06	0,64 \pm 0,04***
CD4+	0,38 \pm 0,04	0,17 \pm 0,03***
CD8+	0,42 \pm 0,05	0,22 \pm 0,03***
CD10+	0,33 \pm 0,03	0,16 \pm 0,02***
CD71+	0,42 \pm 0,04	0,20 \pm 0,03***
CD23+	0,33 \pm 0,04	0,16 \pm 0,03***
CD25+	0,49 \pm 0,06	0,23 \pm 0,04***
CD16+	0,37 \pm 0,04	0,14 \pm 0,02***
HLADR II	0,48 \pm 0,07	0,23 \pm 0,03***
CD19+	0,61 \pm 0,07	0,29 \pm 0,05**
CD95+	0,32 \pm 0,03	0,18 \pm 0,03***

Примечание: *** $p < 0,001$, ** $p < 0,01$ – достоверность различий при сравнении результатов с группой лиц до пребывания в холодильной камере.

При нахождении в камере с охлажденным до -25°C воздухом возрастала частота регистрации дефицитных состояний лимфоцитов в периферической венозной крови обследованных добровольцев, проживающих в г. Архангельске (таблица 4).

Таблица 4.

Показатели величины частоты дефицитных состояний лейкоцитов и лимфоцитов в периферической венозной крови у лиц, отреагировавших снижением содержания лимфоцитов на холодное воздействие, до и после пребывания в климатической камере ($M\pm m$)

Параметры, кл/л	До климатической камеры	После климатической камеры
Лейкоциты	20 \pm 1,78	56 \pm 2,98
Лимфоциты	12 \pm 1,38	56 \pm 2,98
CD4+	40 \pm 2,52	60 \pm 3,08
CD8+	8 \pm 1,13	48 \pm 2,76
CD71+	40 \pm 2,52	64 \pm 3,18
CD25+	44 \pm 2,64	68 \pm 3,28
HLADR	52 \pm 2,87	68 \pm 3,28
CD95+	56 \pm 2,98	68 \pm 3,28

Реакцию снижения числа лимфоцитов в крови в ответ на влияние охлажденного до -25°C воздуха в столь короткий период можно объяснить перераспределением циркулирующего и маргинального пулов лимфоцитов. Значительное замедление скорости кровотока в сосудистом русле способствует миграции иммунокомпетентных клеток и возможности прилипания их к стенке сосудов с последующим выходом за пределы кровеносного русла [17]. Однако значительное снижение содержания зрелых Т-клеток может привести к формированию Т-хелперного иммунодефицита. Действительно, сравнительный анализ частоты регистрации пониженных концентраций иммунокомпетентных клеток у обследованных лиц до и после кратковременного воздействия холода показал, что частота регистрации дефицита Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, активированных Т-лимфоцитов к IL-2, трансферрину, молекулам Главного комплекса гистосовместимости класса II и клеток к программируемой клеточной гибели, возрастала в 1,5-3,5 раза преимущественно у лиц, отреагировавших снижением содержания лимфоцитов на пребывание в охлажденной среде (таблица 4).

У людей 1 экспериментальной группы, в которой происходило снижение содержания лимфоцитов, установлено повышение концентрации провоспалительных цитокинов IL-6 (с $1,01 \pm 0,22$ до $2,03 \pm 0,36$ пг/м; $p < 0,01$) и TNF- α (с $1,77 \pm 0,36$ до $3,06 \pm 0,54$ пг/мл; $p < 0,01$) после пребывания в климатической камере. При этом значимых изменений со стороны содержания провоспалительных цитокинов IL-1 β (с $5,77 \pm 0,32$ до $5,41 \pm 0,23$ пг/мл), IL-4 (с $14,45 \pm 4,99$ до $11,35 \pm 0,98$ пг/мл) и противовоспалительного IL-10 (с $11,72 \pm 5,89$ до $11,23 \pm 5,14$ пг/мл) не выявлено (рисунок 1).

TNF- α является активатором миграции лейкоцитов в очаг воспаления и возбуждает реакцию образования других провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, IFN, GM-CSF, являющихся синергистами TNF- α [15]. Являясь медиатором цитотоксичности, TNF- α способен тормозить функциональную активность клеток, их дифференцировку и пролиферацию [8]. Интерлейкин-6, регулируя экспрессию гипоталамических нейропептидов [18], считается главным супрессором иммунного ответа опухолевого микроокружения [19], а также является основным индуктором главного регулятора уровня железа – гепсидина [16]. Существенный вклад вносит IL-6 в регуляцию синтеза острофазных белков, сопутствующего воспалению, через гипоталамус-гипофизарное регуляторное звено усиливает продукцию кортизола, который, в свою очередь, ингибирует экспрессию генов провоспалительных цитокинов [3, 4].

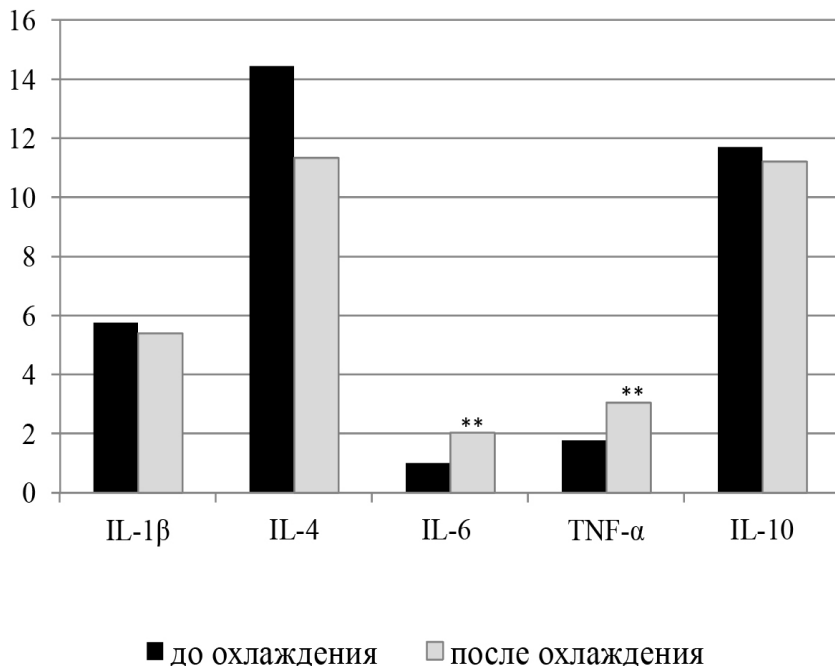


Рис. 1. Содержание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в венозной крови обследованных лиц 1 группы до и после пребывания в холодной камере.

Примечание: ** $p < 0,01$ – достоверность различий при сравнении результатов с группой лиц до пребывания в холодной камере.

Наряду с повышением содержания провоспалительных цитокинов в крови обследованных, в ответ на холодовое воздействие в течение 5 минут, выявлено увеличение концентрации кортизола (с $283,45 \pm 35,87$ до $963,24 \pm 56,38$ нмоль/л, $p = 0,008$). Кортизол играет важную роль в ответной реакции организма на стресс [12], помогая деактивировать наименее важные функции организма, чтобы направить всю энергию на моментальное решение проблемы. Ключевой эффект кортизола состоит в сохранении энергоресурсов организма. Установлено, что при действии на организм человека охлажденного до -25°C воздуха в течение 5 минут возрастает уровень АТФ в лимфоцитах с $1,32 \pm 0,36$ до $2,75 \pm 0,53$ мкмоль/млн.кл ($p = 0,006$). Повышение энергетического ресурса может быть обеспечено увеличением продукции провоспалительного цитокина TNF- α .

Заключение

Итак, 14,53% обследованных людей чувствительны к кратковременному общему холодовому воздействию и имеют исходный высокий уровень фоновой активности иммунной системы. Данные лица отреагировали снижением уровня лимфоцитов в крови в 1,5-4,5 раза за счёт всех функциональных форм лимфоцитов и повышением концентрации АТФ в лимфоцитах.

Эту реакцию можно объяснить снижением скорости кровотока в сосудистом русле в ответ на действие стресс-фактора и переходом лимфоцитов в пристеночный пул, а также, вероятно, увеличением продукции провоспалительного TNF- α , под влиянием которого наступает трансэндотелиальная миграция лимфоцитов в ткани. Снижение содержания лимфоцитов в ответ на действие охлажденного воздуха ассоциировано с повышением концентрации провоспалительного IL-6 и кортизола без изменений со стороны содержания IL-1 β , IL-4 и IL-10.

Работа выполнена в рамках госзадания по теме «Роль внеклеточного пула молекул адгезии и коротких пептидов в формировании и исходе адаптивных реакций человека на изменение светового режима» (№ АА-АА-А17-117033010123-0).

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Гольдерова А.С., Захарова Ф.А., Алексеев С.Н. Особенности неспецифической адаптивной реакции у больных с острой холодовой травмой // Якутский медицинский журнал. 2009. № 1 (25). С. 7-9.
2. Добродеева Л.К., Жилина Л.П. Иммунологическая реактивность, состояние здоровья населения Архангельской области. Екатеринбург: УрО РАН, 2004. 229 с.
3. Зубаткина О.В., Добродеева Л.К., Круглов С.Д. Изменение иммунных показателей и уровня АТФ лимфоцитов периферической крови у северян при кратковременном холодовом воздействии на организм // Якутский медицинский журнал. 2020. №4 (72). С. 90-93. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2020.72.22>
4. Леванюк А.И. Изменения показателей иммунитета и параметра порядка, отражающего относительную степень хаотичности системы (E) после воз-

- действия холода на организм человека // Вестник Уральской медицинской науки. 2018. № 2 (15). С. 271-277. <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2018-15-2-271-277>
5. Овсянникова Т.О. Профилактика гипотермии новорожденных телят: автореф. дисс... канд.вет.наук. М., 2003. 22 с.
 6. Пономарев В.В. Адаптационные реакции организма телят в раннем постнатальном периоде на непрерывное действие умеренно низких температур: автореф. дисс канд.биол.наук. Казань, 2002. 22 с.
 7. Самодова А.В., Добродеева Л.К. Взаимосвязь содержания эндотелина-1 и уровня иммунной реакции у людей на воздействие кратковременного охлаждения // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2018. Т. 15, № 2. С. 299-308. <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2018-15-2-299-308>
 8. Тотолян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы. СПб.: Наука, 2000. 231 с.
 9. Хаснулин В.И. Введение в полярную медицину. Новосибирск: Изд-во СО РАМН, 1998. 337 с.
 10. Целуйко С.С., Доровских В.А., Красавина Н.П. Морфофункциональная характеристика соединительной ткани органов дыхания при общем охлаждении организма. Благовещенск: Изд-во АГМА, 2000. 256 с.
 11. Dobrodeeva L.K., Samodova A.V., Balashova S.N. Cellular reactions in capillary and venous blood in northerners to a short-term period in a climatic chamber // Immunity, Inflammation and Disease. 2020. Vol. 8. Iss. 3. P. 408-414. <https://doi.org/10.1002/iid3.322>
 12. Evans P., Bristow M., Hucklebridge F. et. al. Stress, arousal, Cortisol and secretory immunoglobulin A in students undergoing assessment // Brit. J. Clin. Psychol. 1994. Vol. 33. No 4. P. 575. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1994.tb01154.x>
 13. Ford W.L., Gowans J.L. The Traffic of Lymphocytes // Seminars Hemat. 1969. Vol. 6. No 1. P. 67-83.
 14. Freccero C., Wollmer P., Sundkvist G. et. al. The influence of wavelength and probe configuration on findings of a skin vasoconstriction test when using laser Doppler perfusion devices // Microvascular Research. 2006. Vol. 71. No 1. P. 64–67. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2005.11.002>
 15. Liu Na, Liu Juntian, Ji Yuanyuan et. al. C-reactive protein induces TNF- α secretion by p38 MAPK-TLR4 signal pathway in rat vascular smooth muscle cells // Inflammation. 2011. V. 34. No 4. P. 283-290. <https://doi.org/10.1007/s10753-010-9234-z>

16. Nemeth E., Rivera S., Gabajan V. et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin // *J. Clin. Inv.* 2004. Vol. 113. No 9. P. 1271–1276. <https://doi.org/10.1172/jci20945>
17. Meuret G., Fliedner T.M. Neutrophil and monocyte kinetics in a case of cyclic neutropenia // *Blood*. 1974. Vol. 43. No 4. P. 565-574. <https://doi.org/10.1182/blood.V43.4.565.565>
18. Senaris R.M., Trujillo M.L., Navia B. et. al. IL-6 regulates the expression of hypothalamic neuropeptides involed in body weight in gender-dependent way // *J. Neuroendocrinol.* 2011. Vol. 23. No 8. P. 675-686. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2011.02158.x>
19. Shing M., Ramos I., Asafu-Adijei D. et. al. Curcumin improves the therapeutic efficacy of Listeriaat-Mage-b vaccine in correlation with improved T-cell responses in blood of a triple-negative breast cancer model 4T1 // *Cancer Med.* 2013. Vol. 2. No 4. P. 571-582. <https://doi.org/10.1002/cam4.94>
20. Thorleifsson A., Wulf H.C. Emollients and the response of facial skin to a cold environment // *Br. J. Dermatol.* 2003. Vol. 148. No 6. P. 1149-1152. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05264.x>

References

1. Gol'derova A.S., Zakharova F.A., Alekseev S.N Osobennosti nespetsificheskoy adaptivnoy reaktzii u bol'nykh s ostroy kholodovoy travmoy [Features of non-specific adaptive response in patients with acute cold injury]. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal*, 2009, no. 1 (25), pp. 7-9.
2. Dobrodeeva L.K., Zhilina L.P. *Immunologicheskaya reaktivnost', sostoyanie zdorov'ya naseleniya Arkhangel'skoy oblasti* [Immunological reactivity, health status of the population of the Arkhangelsk region]. Ekaterinburg: UrO RAN, 2004, 229 p.
3. Zubatkina O.V., Dobrodeeva L.K., Kruglov S.D. Izmenenie immunnykh pokazateley i urovnya ATF limfotsitov perifericheskoy krovi u severyan pri kratkovremennom kholodovom vozdeystvii na organizm [Changes in immune parameters and the level of ATF in peripheral blood lymphocytes in northerners with short-term cold exposure to the body]. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal*, 2020, no. 4 (72), pp. 90-93. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2020.72.22>
4. Levanyuk A.I. Izmeneniya pokazateley immuniteta i parametra poryadka, otrazhayushchego odnositel'nyu stepen' khaotichnosti sistemy (E) posle vozdeystviya kholoda na organizm cheloveka [Changes in immunity indices and the order parameter reflecting the relative degree of chaos of the system (E) after exposure to cold on the human body]. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy nauki*, 2018, no. 2 (15), pp. 271-277. <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2018-15-2-271-277>

5. Ovsyannikova T.O. *Profilaktika gipotermii novorozhdennykh telyat* [Prevention of hypothermia in newborn calves]. M., 2003, 22 p.
6. Ponomarev V.V. *Adaptatsionnye reaktsii organizma telyat v rannem postnatal'nom periode na nepreryvnoe deystvie umerenno nizkikh temperatur* [Adaptive reactions of the body of calves in the early postnatal period to the continuous action of moderately low temperatures]. Kazan', 2002, 22 p.
7. Samodova A.V., Dobrodeeva L.K. Vzaimosvyaz' soderzhaniya endotelina-1 i urovnya immunnoy reaktsii u lyudey na vozdeystvie kratkovremennogo okhlazhdeniya [The relationship between the content of endothelin-1 and the level of the immune response in humans to the effects of short-term cooling]. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*, 2018, vol. 15, no. 2, pp. 299-308. <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2018-15-2-299-308>
8. Totolyan A.A., Freydlin I.S. *Kletki immunnoy sistemy* [Cells of the immune system]. Spb.: Nauka, 2000, 231 p.
9. Khasnulin V.I. *Vvedenie v polyarnuyu meditsinu* [Introduction to polar medicine. Novosibirsk: Publishing house of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences]. Novosibirsk: Izd-vo SO RAMN, 1998, 337 p.
10. Tseluyko S.S., Dorovskikh V.A., Krasavina N.P. *Morfofunktional'naya kharakteristika soedinitel'noy tkani organov dykhaniya pri obshchem okhlazhdenii organizma* [Morphofunctional characteristics of the connective tissue of the respiratory system with general cooling of the body]. Blagoveshchensk: Izd-vo AGMA, 2000, 256 p.
11. Dobrodeeva L.K., Samodova A.V., Balashova S.N. Cellular reactions in capillary and venous blood in northerners to a short-term period in a climatic chamber. *Immunity, Inflammation and Disease*, 2020, vol. 8, no. 3, pp. 408-414. <https://doi.org/10.1002/iid3.322>
12. Evans P., Bristow M., Hucklebridge F. et. al. Stress, arousal, Cortisol and secretory immunoglobulin A in students undergoing assessment. *Brit. J. Clin. Psychol.*, 1994, vol. 33, no. 4, pp. 575. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1994.tb01154.x>
13. Ford W.L., Gowans J.L. The Traffic of Lymphocytes. *Seminars Hemat.*, 1969, vol. 6, no. 1, pp. 67-83.
14. Freccero C., Wollmer P., Sundkvist G. et. al. The influence of wavelength and probe configuration on findings of a skin vasoconstriction test when using laser Doppler perfusion devices. *Microvascular Research*, 2006, vol. 71, no. 1, pp. 64–67. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2005.11.002>
15. Liu Na, Liu Juntian, Ji Yuanyuan et. al. C-reactive protein induces TNF- α secretion by p38 MAPK-TLR4 signal pathway in rat vascular smooth muscle

- cells. *Inflammation*, 2011, vol. 34, no. 4, pp. 283-290. <https://doi.org/10.1007/s10753-010-9234-z>
16. Nemeth E., Rivera S., Gabajan V. et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J. Clin. Inv.*, 2004, vol. 113, no. 9, pp. 1271–1276. <https://doi.org/10.1172/jci20945>
17. Meuret G., Fliedner T.M. Neutrophil and monocyte kinetics in a case of cyclic neutropenia. *Blood*, 1974, vol. 43, no. 4, pp. 565-574. <https://doi.org/10.1182/blood.V43.4.565.565>
18. Senaris R.M., Trujillo M.L., Navia B. et. al. IL-6 regulates the expression of hypothalamic neuropeptides involved in body weight in gender-dependent way. *J. Neuroendocrinol.*, 2011, vol. 23, no. 8, pp. 675-686. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2011.02158.x>
19. Shing M., Ramos I., Asafu-Adijei D. et. al. Curcumin improves the therapeutic efficacy of Listeriaat-Mage-b vaccine in correlation with improved T-cell responses in blood of a triple-negative breast cancer model 4T1. *Cancer Med.*, 2013, vol. 2, no. 4, pp. 571-582. <https://doi.org/10.1002/cam4.94>
20. Thorleifsson A., Wulf H.C. Emollients and the response of facial skin to a cold environment. *Br. J. Dermatol.*, 2003, vol. 148, no. 6, pp. 1149-1152. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05264.x>

ДАнные ОБ АВТОРАХ

Губкина Любовь Васильевна, кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории регуляторных механизмов иммунитета Института физиологии природных адаптаций
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики им. академика Н.П. Лаверова УрО РАН
пр. Ломоносова, 249, г. Архангельск, 163001, Российская Федерация
wasillisa@list.ru

Самодова Анна Васильевна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией регуляторных механизмов иммунитета Института физиологии природных адаптаций
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики им. академика Н.П. Лаверова УрО РАН
пр. Ломоносова, 249, г. Архангельск, 163001, Российская Федерация
annaipoletaeva2008@yandex.ru

DATA ABOUT THE AUTHORS

Lyubov V. Gubkina, Cand. Sci. (Biol.), Junior Researcher, Laboratory of Regulatory Mechanisms of Immunity, Institute of Physiology of Natural Adaptations

N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the R.A.S.

*249, Lomonosov Ave., Arkhangelsk, 163001, Russian Federation
wasillisa@list.ru*

SPIN-code: 5112-9556

ORCID: 0000-0002-3026-9540

ResearcherID: AAZ-5144-2020

Scopus Author ID: 55532596700

Anna V. Samodova, Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Head of the Laboratory of Regulatory Mechanisms of Immunity at the Institute of Physiology of Natural Adaptations

N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the R.A.S.

*249, Lomonosov Ave., Arkhangelsk, 163001, Russian Federation
annapoletaeva2008@yandex.ru*

SPIN-code: 6469-0408

ORCID: 0000-0001-9835-8083

ResearcherID: Q-5144-2017

Scopus Author ID: 55344469100