

УДК 536.75:612.017.1

А.И. Леванюк

## ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУНИТЕТА И ПАРАМЕТРА ПОРЯДКА, ОТРАЖАЮЩЕГО ОТНОСИТЕЛЬНУЮ СТЕПЕНЬ ХАОТИЧНОСТИ СИСТЕМЫ (E) ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ХОЛОДА НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

Институт физиологии природных адаптаций Федерального государственного бюджетного учреждения науки  
Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики  
им. академика Н.П. Лавёрова Российской академии наук, г. Архангельск, Российская Федерация

A.I. Levanyuk

## CHANGES IN THE INDICES OF IMMUNITY AND THE ORDER PARAMETER, REFLECTING THE RELATIVE DEGREE OF RANDOMNESS OF THE SYSTEM (E) AFTER EXPOSURE TO THE COLD ON THE HUMAN BODY

Institute of Environmental Physiology of Federal Center for Integrated Arctic  
Research Russian Academy of Sciences, Arkhangelsk, Russian Federation

**Резюме.** Иммунологическая реактивность является энергозатратным процессом и требует постоянного восполнения энергетического ресурса. Напряжение иммунного фона обуславливает сокращение резервных возможностей своевременного иммунного ответа. Известно, что местное и общее охлаждение влияет на снижение содержания в периферической крови Т-лимфоцитов, В-клеток, антителообразование у практически здоровых людей. **Цель исследования** — выяснить изменения показателей иммунитета и параметра порядка, отражающего относительную степень хаотичности системы (E) после воздействия холода на организм. **Материалы и методы исследования.** Проведено комплексное обследование 35 практически здоровых добровольцев до и после кратковременного общего охлаждения (в течение 5 минут в холодной камере при  $-25^{\circ}\text{C}$ ), определялся широкий спектр иммунологических показателей, и проводилась регистрация кроунограмм пальцев рук на аппаратно-программном комплексе «Кроуноскоп». Субпопуляции лимфоцитов определяли методом непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием моноклональных антител производства НПЦ «МедБиоСпектр» (г. Москва). Содержание цитокинов, РЭА определяли методом «конкурентного» иммуноферментного анализа с реактивами «BIOSOURCE». Фагоцитарную активность нейтрофилов определяли с помощью тест-набора химической компании «Реакомплекс» (г. Чита). **Результаты исследования.** Результаты. Исследование показало, что после кратковременного общего охлаждения человека при  $-25^{\circ}\text{C}$  в течение 5 минут у 22,86 % обследуемых лиц регистрировали повышение параметра энтропии, что указывает на признаки снижения устойчивости элементов системы, что ассоциируется с более высоким фоном провоспалительных цитокинов (IL-6 и TNF- $\alpha$ ). Снижение устойчивости элементов системы проявляется

**Abstract.** Immunological reactivity is an energy-consuming process and requires constant replenishment of energy resources. Voltage immune background causes the reduction of reserve capacity, timely immune response. It is known that local and General cooling affects the decrease in the content of peripheral blood T-lymphocytes, B-cells, antibody formation in practically healthy people. **The aim of the investigation** was to find out the changes in the parameters of immunity and the order parameter reflecting the relative degree of chaoticity of the system (E) after exposure to cold on the body. **Materials and methods of research.** The comprehensive study included 35 healthy volunteers before and after short total cooling (for 5 minutes in a cold chamber at  $-25^{\circ}\text{C}$ ) was determined in a wide range of immunological parameters, and carried out registration of crowngrams of the fingers on a hardware-software complex «Chronostop». Lymphocyte subpopulations were determined by indirect immunoperoxidase reaction using monoclonal antibodies produced by NPC «Medbiospektr» (Moscow). The contents of cytokines, CEA was determined by «competitive» enzyme immunoassay reagents «BIOSOURCE». Phagocytic activity of neutrophils was determined using a test set of chemical company «Realplex» (Chita). **Results.** The study showed that after a short-term General cooling of a person at  $-25^{\circ}\text{C}$  for 5 minutes, 22.86% of the surveyed persons registered an increase in the entropy parameter, indicating signs of a decrease in the stability of the elements of the system, which is associated with a higher background of proinflammatory cytokines (IL-6 and TNF- $\alpha$ ). The decrease in the stability of the elements of the system is manifested by less pronounced migration reactions of blood cells, mainly lymphocytes, to the cold factor. Low level of response vessels and migration of cells may not provide a robust and integrated restructuring of the vasoconstrictor response.

менее выраженными миграционными реакциями клеток крови, преимущественно лимфоцитов, на холодовой фактор. Низкий уровень ответной реакции сосудов и миграции клеток может не обеспечить быструю и интегрированную перестройку вазоконстрикторной реакции.

**Ключевые слова:** холод, энтропия, лимфоциты, цитокины

**Keywords:** cold, entropy, lymphocytes, cytokines

Конфликт интересов отсутствует.

There is no conflict of interest.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Леванюк Анна Игоревна  
vita0111@inbox.ru

Contact information of the author responsible for correspondence:

Anna I. Levanyuk  
vita0111@inbox.ru

Дата поступления 09.04.2018

Received 09.04.2018

Образец цитирования:

Леванюк А.И. Изменения показателей иммунитета и параметра порядка, отражающего относительную степень хаотичности системы (E) после воздействия холода на организм человека. Вестник уральской медицинской академической науки. 2018, Том 15, №2, с. 271–277, DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-2-271-277

For citation:

Levanyuk A.I. Changes in the Indices of Immunity and the Order Parameter, Reflecting the Relative Degree of Randomness of the System (E) after Exposure to the Cold on the Human Body. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2018, Vol. 15, no. 2, pp. 271–277. DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-2-271-277 (In Russ)

## Введение

Иммунная система контролирует постоянство внутренней среды человека и фактически является интегральным показателем здоровья. Иммунологическая реактивность является энергозатратным процессом и требует постоянного восполнения энергетического ресурса. Напряжение иммунного фона обуславливает сокращение резервных возможностей своевременного иммунного ответа. Имеются литературные сведения о влиянии местного и общего охлаждения на снижение содержания в периферической крови Т-лимфоцитов, В-клеток, антителообразование у практически здоровых людей [1, 2].

Пригожин И. (2000 г.) [3] сформулировал свойство стационарного состояния открытых систем при фиксированных внешних параметрах: скорость воспроизведения энтропии, обусловленная протеканием необратимых процессов, постоянна во времени и минимальна по величине, стационарное состояние характеризуется минимальным рассеянием энтропии. Эта теорема применима для живых систем, это положение можно сформулировать так: поддержание гомеостаза требует минимального потребления энергии, а это значит, что здоровый организм стремится работать в самом экономном энергетическом режиме.

Анализ показателя энтропии применяется в исследованиях по медицине и общественному здравоохранению.

Установлено, что заболевания связаны с дополнительными энергетическими затратами для компенсации приобретенных или врожденных биологических дефектов и с ростом энтропии. [4, 5, 6].

**Цель данной работы** — выяснить изменения показателей иммунитета и параметра порядка, отражающего относительную степень хаотичности системы (E) после воздействия холода на организм.

## Материалы и методы исследования

Все исследования проводились с согласия добровольцев и в соответствии с требованиями Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований (2000 г.).

Было проведено комплексное обследование 35 практически здоровых добровольцев до и после кратковременного общего охлаждения (в течение 5 минут в холодильной камере при  $-25^{\circ}\text{C}$ ), определялся широкий спектр иммунологических показателей и проводилась регистрация кроунограмм пальцев рук методом кроуноскопии.

Для иммунологических и биохимических исследований осуществлялся забор крови из вены, непосредственно перед которым проводилась регистрация кроунограмм. Забор крови проводился строго натощак

(спустя 10–12 часов после последнего приема пищи).

Кроуноскопическое исследование проводилось до и после кратковременного охлаждения на аппаратно-программном комплексе «Кроуноскоп», при работе которого под действием газового разряда вокруг пальца возникает короноразрядное свечение, преобразующееся системой видеонаблюдения и последующей цифровой обработкой в двумерное динамическое распределение газоразрядной эмиссии с пальца руки — кроунограмму [Инструкция по работе с прибором для регистрации коронного свечения разряда «Кроуноскоп». СПб. 34 с.]. Количественные показатели кроунограмм определялись с помощью прикладных программ «Кроун-лаборатория».

В периферической венозной крови изучали содержание лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов, фенотипов Т- и В-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD71<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>, CD10<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>), фагоцитарный показатель.

Общее количество лейкоцитов определяли в камере Горяева с применением объектива  $\times 20$  и окуляра  $\times 7$  в и определяли по формуле абсолютное содержание клеток в 1 мл крови. Количество лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов подсчитывали в мазках крови, окрашенных по Романовскому–Гимзе при иммерсионном увеличении объектива  $\times 90$  и окуляра  $\times 7$ . Производили подсчет 100 клеток. Данные анализа выражали в процентах. Абсолютное содержание клеток определяли подсчетом процентного содержания от общего количества лейкоцитов. Субпопуляции лимфоцитов определяли методом непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием моноклональных антител производства НПЦ «МедБиоСпектр» (г. Москва). Содержание цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10), РЭА определяли методом «конкурентного» иммуноферментного анализа с реактивами «BIOSOURCE». Оценка результатов производили на иммуноферментном анализаторе «Multiscan MS» (Финляндия). Фагоцитарную активность нейтрофилов определяли с помощью тест-набора химической компании «Реакомплекс» (г. Чита). Оценка результатов проводилась по фагоцитарному показателю (процент фагоцитирующих клеток из числа сосчитанных нейтрофилов).

Полученные результаты обработаны с помощью пакета программы «Statistica for Windows, версия 5.5». Данные представлены в виде средних  $\pm$  ошибка средней. Корреляции между показателями определяли с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена и коэффициента линейной корреляции Пирсона, достоверными считались различия при уровне значимости  $p < 0,05$ . Уровень дисбалансов иммунологических параметров рассчитывался по результатам частоты регистрации повышенных и пониженных их концентраций относительно нормативных пределов физиологических колебаний, разработанных

для лиц, проживающих на Севере [7].

### Результаты и обсуждение

Установлено, что после кратковременного охлаждения у 26 человек (74,29%) наблюдается снижение энтропии, при среднем  $E_{до} = 1,43 \pm 0,02$  и  $E_{после} = 1,36 \pm 0,01$ , с колебаниями от 1,27 до 1,55 ( $E_{до}$ ) и от 1,20 до 1,51 ( $E_{после}$ ). У 8 (22,86%) обследованных добровольцев показатель энтропии увеличивается, что свидетельствует о возрастании неупорядоченности системы. Средние значения в группе с повышением уровня  $E_{после}$  кратковременного охлаждения составили  $E_{до} = 1,32 \pm 0,02$ , после охлаждения  $E_{после} = 1,41 \pm 0,02$ , с колебаниями от 1,23 до 1,45 ( $E_{до}$ ) и от 1,38 до 1,48 ( $E_{после}$ ). Небольшое увеличение показателей энтропии после охлаждения может означать то, что произошедшие изменения в организме не являются необратимыми. Отклонение от стационарного состояния с минимальными энергозатратами вызывает развитие внутренних процессов, стремящихся вернуть систему к первому уровню [2].

Для дальнейшего анализа результаты эксперимента разделили на две группы: первую группу составили лица, у которых после охлаждения энтропия снижалась, а во вторую группу отнесли добровольцев, у которых энтропия увеличивалась.

Концентраций изучаемых в работе цитокинов, превышающих пределы физиологических границ, среди обследуемых нами лиц, как до, так и после нахождения в климатической камере, не установлено.

Вне зависимости от характера изменений уровня энтропии кратковременное общее охлаждение приводит к заметному снижению общего содержания лейкоцитов, преимущественно за счет нейтрофильных гранулоцитов и лимфоцитов. Существенные различия уровней этого снижения установлены в зависимости от степени изменения энтропии. При снижении показателя энтропии намечается тенденция более выраженных реактивных сдвигов после охлаждения, по крайней мере, по содержанию лимфоцитов. Подобная закономерность регистрируется в отношении содержания зрелых Т-клеток, активированных лимфоцитов (CD71<sup>+</sup>, CD23<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, HLADR<sup>+</sup>), дифференцированных и цитотоксических Т-клеток.

Снижение содержания нейтрофилов и лимфоцитов в ответ на влияние общего охлаждения в столь короткий период может быть обусловлено только перераспределением из циркулирующего пула в маргинальный. Известно, что хемокины и хемокиновые рецепторы осуществляют регуляцию перемещения лейкоцитов из кровотока в ткани [8]. Перераспределения лейкоцитов внутри сосудистого русла из циркулирующего в маргинальный пул обычно кратковременны и не нарушают механизмов компенсации недостатка лейкоцитов из кровяного депо. Перераспределение

лейкоцитов внутри сосудистого русла является пусковым механизмом при повышенных физических нагрузках, ознобах, при невротических состояниях, после гемодиализа, при тканевой гипоксии, при анемиях и парасимпатикотонии [9, 10]. Миграция лейкоцитов

обеспечивается значительным замедлением скорости кровотока в капиллярной сети кровеносного русла, что создает возможность прилипания клетки к стенке капилляров с последующим выходом её за пределы сосудистого русла [11, 12, 13].

Таблица 1  
Среднее содержание в крови ( $M \pm m$ ) иммунологических параметров в случаях снижения и повышения энтропии после холодовой нагрузки

Table 1

The mean blood level ( $M \pm m$ ) of immunological parameters in cases of decrease and increase of entropy after cold load

	Снижение энтропии (74,29%) / the decrease of entropy		Повышение энтропии (22,86%) / the increase of entropy	
	До нагрузки / up to load	После нагрузки / after load	До нагрузки/ up to load	После нагрузки / after load
Лейкоциты, $\times 10^9$ кл/л / leucocytes $\times 10^9$ cells/liter	3,98 $\pm$ 0,24	3,43 $\pm$ 0,22	4,01 $\pm$ 0,33	3,51 $\pm$ 0,39
Нейтрофилы, $\times 10^9$ кл/л/ neutrophils $\times 10^9$ cells/liter	2,01 $\pm$ 0,11	1,91 $\pm$ 0,14	1,99 $\pm$ 0,16	1,71 $\pm$ 0,20
Моноциты, $\times 10^9$ кл/л / monocytes $\times 10^9$ cells/liter	0,27 $\pm$ 0,03	0,22 $\pm$ 0,04	0,25 $\pm$ 0,04	0,29 $\pm$ 0,05
Лимфоциты, $\times 10^9$ кл/л / lymphocytes $\times 10^9$ cells/liter	1,62 $\pm$ 0,16	1,23 $\pm$ 0,11	1,63 $\pm$ 0,21	1,45 $\pm$ 0,24
Эозинофилы, $\times 10^9$ кл/л / eosinophils $\times 10^9$ cells/liter	0,08 $\pm$ 0,01	0,07 $\pm$ 0,01	0,12 $\pm$ 0,02	0,06 $\pm$ 0,01
% активных фагоцитов / active phagocytes %	57,85 $\pm$ 2,44	56,38 $\pm$ 2,08	53,8 $\pm$ 3,10	53,2 $\pm$ 3,68
CD3 <sup>+</sup> , $\times 10^9$ кл/л / $\times 10^9$ cells/liter	0,33 $\pm$ 0,07	0,16 $\pm$ 0,02	0,41 $\pm$ 0,06	0,24 $\pm$ 0,04
CD4 <sup>+</sup> , $\times 10^9$ кл/л/ $\times 10^9$ cells/liter	0,30 $\pm$ 0,03	0,17 $\pm$ 0,01	0,33 $\pm$ 0,06	0,25 $\pm$ 0,05
CD8 <sup>+</sup> , $\times 10^9$ кл/л/ $\times 10^9$ cells/liter	0,29 $\pm$ 0,03	0,17 $\pm$ 0,02	0,29 $\pm$ 0,05	0,22 $\pm$ 0,06
CD10 <sup>+</sup> , $\times 10^9$ кл/л/ $\times 10^9$ cells/liter	0,28 $\pm$ 0,02	0,18 $\pm$ 0,02	0,34 $\pm$ 0,06	0,24 $\pm$ 0,04
CD71 <sup>+</sup> , $\times 10^9$ кл/л/ $\times 10^9$ cells/liter	0,31 $\pm$ 0,04	0,19 $\pm$ 0,02	0,39 $\pm$ 0,05	0,27 $\pm$ 0,06
CD23 <sup>+</sup> , $\times 10^9$ кл/л/ $\times 10^9$ cells/liter	0,27 $\pm$ 0,03	0,21 $\pm$ 0,02	0,31 $\pm$ 0,07	0,29 $\pm$ 0,07
CD25 <sup>+</sup> , $\times 10^9$ кл/л/ $\times 10^9$ cells/liter	0,27 $\pm$ 0,03	0,19 $\pm$ 0,02	0,31 $\pm$ 0,05	0,26 $\pm$ 0,06
CD16 <sup>+</sup> , $\times 10^9$ кл/л/ $\times 10^9$ cells/liter	0,29 $\pm$ 0,03	0,18 $\pm$ 0,02	0,29 $\pm$ 0,03	0,24 $\pm$ 0,06
HLA DR <sup>+</sup> , $\times 10^9$ кл/л/ $\times 10^9$ cells/liter	0,29 $\pm$ 0,03	0,21 $\pm$ 0,02	0,28 $\pm$ 0,04	0,26 $\pm$ 0,05
CD95 <sup>+</sup> , $\times 10^9$ кл/л/ $\times 10^9$ cells/liter	0,22 $\pm$ 0,02	0,16 $\pm$ 0,02	0,28 $\pm$ 0,07	0,21 $\pm$ 0,04
TNF- $\alpha$ , пг/мл / pg/ml	1,34 $\pm$ 0,23	2,37 $\pm$ 0,48	5,16 $\pm$ 2,45	5,07 $\pm$ 2,20
IL-6, пг/мл / pg/ml	0,91 $\pm$ 0,12	1,08 $\pm$ 0,15	2,96 $\pm$ 1,17	2,38 $\pm$ 0,90
IL-10, пг/мл / pg/ml	3,98 $\pm$ 0,59	3,21 $\pm$ 0,49	13,83 $\pm$ 10,3	12,29 $\pm$ 8,15
РЭА, пг/мл / Cancer Fetal Antigen pg/ml	1,12 $\pm$ 0,18	0,99 $\pm$ 0,13	1,84 $\pm$ 0,61	1,47 $\pm$ 0,39

Характер изменения параметров, характеризующих состояние энтропии после нахождения в климатической камере, ассоциирован с уровнем содержания цитокинов в крови: снижение показателей энтропии характерно для лиц, имеющих относительно низкие концентрации TNF- $\alpha$  и IL-6 в крови; содержание указанных цитокинов у лиц, которые реагируют на холодovou фактор повышением параметров энтропии, в 3–5 раз выше. Среди основных факторов, стимулирующих синтез цитокинов, являются дефицит энергетических ресурсов клетки и снижение содержания гликогена [14], гипоксемия [15], накопление свободных кислородных радикалов [16, 17], повреждение клеточной структуры [18, 19] и белки острой фазы. Клетки секретируют IL-6 под влиянием IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , триптазы, гистамина или при прямой стимуляции тучными клетками [20]. Провоспалительный IL-6 регулирует синтез острофазовых белков, через гипоталамус-гипофизарное регуляторное звено усиливает продук-

цию кортизола, который, в свою очередь, ингибирует экспрессию генов провоспалительных цитокинов. Интерлейкин-6 регулирует экспрессию гипоталамических нейропептидов, [21], считается главным супрессором иммунного ответа опухолевого микроокружения [22]. Провоспалительный цитокин IL-6 является главным индуктором гепсидина — ключевого регулятора уровня железа [23]. Изменение содержания лейкоцитов обуславливает реакцию со стороны катехоламинов. Увеличение содержания катехоламинов призвано обеспечивать быструю интегрированную перестройку вазоконстрикторной реакцией периферических сосудов, оказывая влияние на гладкую, скелетную мускулатуру и свертывание крови с повышением частоты дыхания, сердечных сокращений, минутного сердечного выброса для снижения общего сопротивления сосудов, повышения артериального давления и мобилизации глюкозы [24]. Снижение общего сопротивления сосудов на фоне усиления симпати-

ческого влияния происходит в результате активизации норадреналином эндотелина и ингибции эндотелий-зависимой вазодилатации [25].

При достижении системой стационарного состояния суммарное изменение энтропии можно считать приблизительно равным нулю, что соответствует взаимной компенсации всех процессов, связанных с поступлением, удалением и превращением вещества, энергии и информации [26]. В исследованиях Еськова В.М. с соавторами (2016 г.) изучено возникновение психофизиологических реакций на локальное охлаждение (кисти) в виде изменения параметров расчета энтропий Шеннона. Авторами установлено, что стрессовое воздействие (5 мин. охлаждение конечности в воде при  $t=5^{\circ}\text{C}$ ) вызывает небольшие изменения энтропии Шеннона у людей с различной адаптацией к холодным нагрузкам (1-я группа без закаливания, 2-я группа — 1 год и 3-я группа — 2 года закаливания) при сравнении с (Е) после охлаждения. Величина энтропии после охлаждения увеличивается у людей, не занимающихся закаливанием, а у людей более тренированных к холоду значение энтропии уменьшается [27]. В работах Зубаткиной И.С. с соавторами (2012 г.) показано, что степень упорядоченности состояния иммунной системы зависит от уровня энергообеспеченности (АТФ) лимфоцитов периферической крови. Доказано, что неупорядоченность иммунной системы связана с увеличением активности разрушения иммунокомпетентных клеток путем цитолиза и апоптоза. Авторами проведена верификация параме-

тра порядка комплексом иммунологических показателей и установлен диапазон его значений, при котором сохраняется динамическая устойчивость иммунной системы. Установлено, что в поддержании динамической устойчивости иммунной системы наиболее активны Т-лимфоциты с рецептором к трансферрину и натуральные киллеры. Показано, что степень упорядоченности состояния иммунной системы зависит от уровня энергообеспеченности (АТФ) лимфоцитов периферической крови [28]. Складывается впечатление, что основным фактором, влияющим на энтропию, являются цитокины: менее выражены реакции изменения кровотока на холодовой фактор на более высоком фоне содержания провоспалительных цитокинов.

### Заключение

Итак, после кратковременного общего охлаждения человека при  $-25^{\circ}\text{C}$  в течение 5 минут у 22,86% обследуемых лиц регистрировали повышение параметров расчета энтропии, что указывает на признаки снижения устойчивости работы элементов системы. Выявленное повышение ассоциировано с более высоким фоном провоспалительных цитокинов (IL-6 и TNF- $\alpha$ ). Снижение устойчивости элементов системы проявляется менее выраженными миграционными реакциями клеток крови на холодовой фактор, преимущественно за счет лимфоцитов. Низкий уровень ответной реакции сосудов и миграции клеток может не обеспечить быструю и интегрированную перестройку вазоконстрикторной реакции.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Агафонов Ю.В. Авторадиографическое исследование образования и миграции лимфоцитов при адаптации организма к субнизкой температуре. автореф. дис. канд. мед. наук. Новосибирск, 1987.
2. Добродеева Л.К. Влияние общего охлаждения на иммунологическую реактивность в отношении антигенов вируса гриппа. Материалы 2 Всесоюз. Конф. Холодовая травма. Л.; 1989.
3. Пригожин И., Стенгерс И. Время. Хаос. Квант. М.: Эдиториал УРСС; 2000.
4. Попков Ю.С. Энтропийные модели смертности. Труды Института системного анализа Российской Академии наук; 2011; 61 (4).
5. Попков Ю.С. Энтропийные модели рождаемости. Труды Института системного анализа Российской Академии наук; 2009; 44.
6. Яшин Д.А., Ворфоломеева О.В. Применение метода энтропийно-динамического моделирования медико-биологических систем для анализа динамики основных измеримых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в организованной популяции. Врач-аспирант; 2013; 3.1 (58): 225-232.
7. Добродеева Л.К. Пределы физиологического коле-

### REFERENCES

1. Agafonov Y.V. Avtoradiograficheskoe issledovanie obrazovaniya i migracii limfocitov pri adaptacii organizma k subnizkoj temperature. avtoref. diss. kand. med. nauk. Novosibirsk; 1987. 20 p. (in Russ)
2. Dobrodeeva L.K. Vliyanie obshchego ohlazhdeniya na immunologicheskuyu reaktivnost' v otnoshenii antigenov virusa grippa. Materialy 2 Vsesoyuz. Konf. Holodovaya travma. L.; 1989; 34-35. (in Russ)
3. Prigozhin I., Stengers I. Vremya. Haos. Kvant. M.: EHditorial URSS; 2000. (in Russ)
4. Popkov Y.S. EHntropijnye modeli smertnosti. Trudy instituta sistemnogo analiza rossijskoj akademii nauk; 2011; 61 (4). (in Russ)
5. Popkov YU.S. EHntropijnye modeli rozhdaemosti. Trudy instituta sistemnogo analiza rossijskoj akademii nauk; 2009; 44. (in Russ)
6. YAshin D.A., Vorfolomeeva O.V. Primenenie metoda ehntropijno-dinamicheskogo modelirovaniya mediko-biologicheskikh sistem dlya analiza dinamiki osnovnykh izmerimyh faktorov riska serdechno-sosudistykh zabolevanij v organizovannoj populyacii. Vrach-aspirant; 2013; 3.1 (58): 225-232. (in Russ)
7. Dobrodeeva L.K. Predely fiziologicheskogo kole-

- бания в периферической крови метаболитов, гормонов, лимфоцитов, цитокинов и иммуноглобулинов у жителей Архангельской области: Информационные материалы. Архангельск; 2005.
8. Springer T. A. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. *Cell*; 1994; 76 (2): 301-314.
9. Кассирский И.А., Денщикова Д.И. Физиологические нормы лейкоцитов и проблема leucopenia innocens. М.: Медицина; 1974.
10. Истаманова Т.С., Алмазов В.А. Лейкопения и агранулоцитозы. Л.: Медгиз; 1961.
11. Ambrus C.M., Ambrus I.L. Regulation of the leucocyte level. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*; 1959;77: 445-479.
12. Carper H.A., Hoffman P.L. Thwe intravascular survial of transfused canine pelger-hyet neutrophyls and eozinophils. *Blood*; 1966; 27: 739-745.
13. Neuret G., Friedner T.M. Neutrophyle and monocyte kineties in in a case of cycle neutropenia. *Blood*; 1974; 43: 565-574.
14. Splensberg A., Febbraio M.A., Osada T. IL-6-production in contracting human skeletal muscle is influenced by pre-exercise glycogen conten. *J. Physiol.*; 2001; 537: 633.
15. Klausen T., Olsen N.V., Poulsen T.D. Hypoxemia increases serum IL-6 humans .*J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.*; 1997; 76: 480.
16. Borzone G., Zhao B., Merolla A.J. Detection of free radicals by electron spin resonance in rat diaphragm after resistive loading. *J. Appl. Physiol.*; 1994; 77: 812.
17. Vassilakopoulos T., Divangahi M., Rallis G. Differential cytokine gene expression in the diaphragm in response to strenuous resistive breathing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*; 2004; 170: 154.
18. Kami K., Gauldddie J., Cox G IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systematic acute inflammatory response. *Muscle Nerve.*; 1998; 21: 819.
19. Warren G. L., Hulderman T., Jensen N. Physiological role of tumor necrosis factor alpha in traumatic muscle injury. *FASEB J.*; 2002; 16: 1630.
20. Montier Y., Lorentz A., Kramer S., Sellge G., Schock M., Bauer M. et al. Central role of IL-6 and MMP-1 for cross talk between human intestinal mast cells and human intestinal fibroblast. *Immunology.*; 2012; 217 (9): 912-929.
21. Senaris R.M., Trujillo M.L., Navia B., Comes G., Ferrer B., Giralt M. et al. IL-6 regulates the expression of hypothalamic neuropeptides involed in body weight in gender-dependent way *J. Neuroendocrinol.*; 2011; 23(6): 675-686.
22. Shing M., Ramos I., Asafu-Adijei D., Quispe – Tintaya W. Chandra D., Jahangir A. Curcumin improves the therapeutic efficacy of Listeria-Mage-b vaccine in correlation wich improved T-cell responses in blood of kolebaniya v perifericheskoj krovi metabolitov, gormonov, limfocitov, citokinov i immunoglobulinov u zhitelej Arhangel'skoj oblasti: Informacionnye materialy. Arhangel'sk; 2005. (in Russ)
8. Springer T. A. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. *Cell*; 1994; 76 (2): 301-314.
9. Kassirskij I.A, Denshchikova D.I. Fiziologicheskie normy lejkcitov i problema leucopenia innocens. М.: Medicina; 1974. (in Russ)
10. Istamanova T.S., Almazov V.A. Lejkopeniya i agranulocitozy. L.: Medgiz; 1961. (in Russ)
11. Ambrus C.M., Ambrus I.L. Regulation of the leucogyte level. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*; 1959;77: 445-479.
12. Carper H.A., Hoffman P.L. Thwe intravascular survial of transfused canine pelger-hyet neutrophyls and eozinophils. *Blood*; 1966; 27: 739-745.
13. Neuret G., Friedner T.M. Neutrophyle and monocyte kineties in in a case of cycle neutropenia. *Blood*; 1974; 43: 565-574.
14. Splensberg A., Febbraio M.A., Osada T. IL-6-production in contracting human skeletal muscle is influenced by pre-exercise glycogen conten. *J. Physiol.*; 2001; 537: 633.
15. Klausen T., Olsen N.V., Poulsen T.D. Hypoxemia increases serum IL-6 humans .*J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.*; 1997; 76: 480.
16. Borzone G., Zhao B., Merolla A.J. Detection of free radicals by electron spin resonance in rat diaphragm after resistive loading. *J. Appl. Physiol.*; 1994; 77: 812.
17. Vassilakopoulos T., Divangahi M., Rallis G. Differential cytokine gene expression in the diaphragm in response to strenuous resistive breathing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*; 2004; 170: 154.
18. Kami K., Gauldddie J., Cox G IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systematic acute inflammatory response. *Muscle Nerve.*; 1998; 21: 819.
19. Warren G. L., Hulderman T., Jensen N. Physiological role of tumor necrosis factor alpha in traumatic muscle injury. *FASEB J.*; 2002; 16: 1630.
20. Montier Y., Lorentz A., Kramer S., Sellge G., Schock M., Bauer M. et al. Central role of IL-6 and MMP-1 for cross talk between human intestinal mast cells and human intestinal fibroblast. *Immunology.*; 2012; 217 (9): 912-929.
21. Senaris R.M., Trujillo M.L., Navia B., Comes G., Ferrer B., Giralt M. et al. IL-6 regulates the expression of hypothalamic neuropeptides involed in body weight in gender-dependent way *J. Neuroendocrinol.*; 2011; 23(6): 675-686.
22. Shing M., Ramos I., Asafu-Adijei D., Quispe – Tintaya W. Chandra D., Jahangir A. Curcumin improves the therapeutic efficacy of Listeria-Mage-b vaccine in correlation wich improved T-cell responses in blood of

- a triple-negative breast cancer model 4T1. *Cancer Med.*; 2013; 2 (4): 571-582.
23. Nemeth E., Rivera S., Gabajan V. et al. IL-6 mediates hypoferremia inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J. Clin. Inv.*; 2004; 113 (9): 1271–1276.
24. Shondorf R., Wieling W. Vasoconstrictor reserve in neurally mediated syncope. *Clin. Auton. Res.*; 2000; 10: 53-57.
25. Даутова А.З., Усманова С.Р., Шамратова В.Г. Особенности регуляции кислородтранспортной системы организма при различных генотипах гена ангиоконвертирующего фермента. *Материалы XXII съезд физиологического общества имени И. П. Павлова. Волгоград*; 2013.
26. Прангишвили И.В. Энтропийные и другие системные закономерности: Вопросы управления сложными системами. *Ин-т проблем управления им. В.А. Трапезникова. М.: Наука*; 2003.
27. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатов М.А., Стрельцова Т.В. Стресс-реакция на холод: энтропийная и хаотическая оценка. *Национальный психологический журнал*; 2016; 1(21): 45-52.
28. Зубаткина И.С., Добродеева Л.К., Малахова М.Я., Крыжановский Э.В., Зубаткина О.В. Энтропия как фактор оценки иммунного статуса. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*; 2012; 1 (4): 57-61.

- a triple-negative breast cancer model 4T1. *Cancer Med.*; 2013; 2 (4): 571-582.
23. Nemeth E., Rivera S., Gabajan V. et al. IL6 mediates hypoferremia inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J. Clin. Inv.*; 2004; 113 (9): 1271–1276.
24. Shondorf R., Wieling W. Vasoconstrictor reserve in neurally mediated syncope. *Clin. Auton. Res.*; 2000; 10: 53-57.
25. Dautova A.Z., Usmanova S.R., Shamratova V.G. Osobennosti regulyacii kislorodtransportnoj sistemy organizma pri razlichnyh genotipah gena angiokonvertiruyushchego fermenta. *Materialy XXII s»ezd fiziologicheskogo obshchestva imeni I. P. Pavlova. Volgograd*; 2013. (in Russ)
26. Prangishvili I.V. EHntropijnnye i drugie sistemnye zakonomernosti: Voprosy upravleniya slozhnymi sistemami. *In-t problem upravleniya im. V.A. Trapeznikova. M.: Nauka*; 2003. (in Russ)
27. Es'kov V.M., Zinchenko Y.P., Filatov M.A., Strel'cova T.V. Stress-reakciya na holod: ehntropijnaya i haoticheskaya ocenka. *Nacional'nyj psihologicheskij zhurnal*; 2016; 1(21): 45-52. (in Russ)
28. Zubatkina I.S, Dobrodeeva L.K., Malahova M.Y., Kryzhanovskij E.V., Zubatkina O.V. EHntropiya kak faktor ocenki immunnogo statusa. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova*; 2012; 1 (4): 57-61. (in Russ)

---

#### Авторская справка

Леванюк Анна Игоревна

Институт физиологии природных адаптаций Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального центра комплексного изучения Арктики РАН им. акад. Н.П. Лаверова

Кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Лаборатории экологической иммунологии Российской Федерация, 163061 г. Архангельск, пр. Ломоносова, 249

vita0111@inbox.ru

#### Author

Anna I. Levanyuk

Institute of Environmental Physiology of Federal Center for Integrated Arctic Research Russian Academy of Sciences Russian Federation

Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Ecological Immunology

Russian Federation, 163061, Arkhangelsk, Lomonosov Ave., 249

vita0111@inbox.ru