

УДК 612.014.43:576.524:57.017.322

*А.В. Самодова, Л.К. Добродеева*

## ВЗАИМОСВЯЗЬ СОДЕРЖАНИЯ ЭНДОТЕЛИНА-1 В КРОВИ И ХАРАКТЕРА ИММУННОЙ РЕАКЦИИ ЧЕЛОВЕКА НА КРАТКОВРЕМЕННОЕ ОБЩЕЕ ОХЛАЖДЕНИЕ

Институт физиологии природных адаптаций Федерального государственного бюджетного учреждения науки  
Федерального исследовательского центра комплексного изучения Арктики им. акад. Н.П. Лаверова Российской  
академии наук, г. Архангельск, Российская Федерация

*A.V. Samodova, L.K. Dobrodeeva*

## INTERRELATION OF THE ENDOTHELIN-1 CONTAINMENT IN BLOOD AND THE CHARACTER OF IMMUNE REACTION OF THE PERSON FOR SHORT-TERM GENERAL COOLING

Institute of Physiology of Natural Adaptations of the Federal State Budgetary Institution of Science of the Federal  
Research Center for Complex Arctic Studies. acad. N.P. Laverova Russian Academy of Sciences, Arkhangelsk,  
Russian Federation

**Резюме:** *Цель исследования* — установить взаимосвязь содержания в крови эндотелина-1 и характера иммунной реакции у людей на воздействие кратковременного охлаждения в период минимальной продолжительности светового дня. *Материал и методы.* Проведен комплекс иммунологического обследования 73 практически здоровых на момент обследования человек, до и после нахождения в климатической камере в течение 5 минут при температуре  $-25^{\circ}\text{C}$  в период минимальной продолжительности светового дня (январь, февраль). Изучение концентрации в крови короткого пептида эндотелина-1, цитокинов определяли методом ИФА, содержание фенотипов лимфоцитов — в непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием моноклональных антител и методом проточной цитометрии. Количество и соотношение клеток гемограммы, нейтрограммы, моноцитогаммы, лимфоцитогаммы подсчитывали в мазках крови, окрашенных по методу Романовского-Гимза. *Результаты.* На кратковременное общее охлаждение при температуре  $-25^{\circ}\text{C}$  в течение 5 минут 20,54% обследуемых реагируют снижением общего содержания лимфоцитов и их активированных форм. Установлено, что содержание лимфоцитов и уровень их снижения зависят от исходной концентрации эндотелина-1: у лиц с высоким исходным уровнем пептида содержание лимфоцитов заметно выше и снижение их концентрации более выражено; низкие концентрации эндотелина-1 ассоциированы с отсутствием реакции со стороны содержания лимфоцитов. Снижение содержания лимфоцитов в ответ на общее охлаждение взаимосвязано с относительно высокими концентрациями TNF- $\alpha$ , реакция со стороны которого сопутствует высоким концентрациям эндотелина-1. *Заключение.* Таким образом, 20,54% обследованных лиц реагируют на кратковременное охлаждение снижением

**Abstract:** *Aim of the study* was to establish the relationship between the endothelin-1 blood content and the nature of the immune response in humans to the effect of short-term cooling during the minimum duration of daylight hours. *Material and methods.* A complex of immunological examination of 73 people who were practically healthy at the time of examination was performed, before and after being in the climatic chamber for 5 minutes at a temperature of  $-25^{\circ}\text{C}$  during the minimum duration of daylight hours (January, February). A study of the concentration in the blood of a short peptide of endothelin-1 and cytokines was carried out by ELISA, the content of lymphocyte phenotypes in an indirect immunoperoxidase reaction using monoclonal antibodies and by flow cytometry. The number and ratio of hemogram cells, neutrograms, monocytes, lymphocytograms were counted in blood smears stained according to the Romanovsky-Giemsa method. *Results.* For short-term total cooling at  $-25^{\circ}\text{C}$  for 5 minutes, 20.54% of the subjects reacted by a decrease in the total content of lymphocytes and their activated forms. It was found that the lymphocyte content and the level of their decrease depend on the initial concentration of endothelin-1: in persons with a high baseline level of the peptide, the lymphocyte content is markedly higher and the decrease in their concentration is more pronounced; low concentrations of endothelin-1 are associated with a lack of response from the lymphocyte content. The decrease in lymphocyte content in response to general cooling is interrelated with relatively high concentrations of TNF- $\alpha$ , the reaction of which accompanies high concentrations of endothelin-1. *Conclusion.* Thus, 20.54% of the examined individuals react to short-term cooling by a decrease in the total lymphocyte count and their activated forms. Redistribution of lymphocytes is associated with an initially high level of endothelin-1

общего содержания лимфоцитов и их активированных форм. Перераспределение лимфоцитов ассоциировано с исходно высоким уровнем содержания в крови эндотелина-1. При низких концентрациях эндотелина-1 реакция на холод со стороны лимфоцитов не установлена. Относительно высокие концентрации провоспалительного цитокина отражают уровень активированности иммунного фона и обуславливают активизацию секреции эндотелина-1.

**Ключевые слова:** холод, эндотелин-1, лимфоциты, цитокины

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Самодова Анна Васильевна  
annapoletaeva2008@yandex.ru

Дата поступления 09.04.2018

Образец цитирования:

Самодова А.В., Добродеева Л.К. Взаимосвязь содержания эндотелина-1 в крови и характера иммунной реакции человека на кратковременное общее охлаждение. Вестник уральской медицинской академической науки. 2018, Том 15, №2, с. 299–308, DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-2-299-308

in the blood. At low concentrations of endothelin-1, the reaction to cold from the lymphocytes is not established. Relatively high concentrations of the proinflammatory cytokine reflect the level of activation of the immune background and cause activation of endothelin-1 secretion.

**Keywords:** cold, endothelin-1, lymphocytes, cytokines

There is no conflict of interest.

Contact information of the author responsible for correspondence:

Anna V. Samodova  
annapoletaeva2008@yandex.ru

Received 09.04.2018

For citation:

Samodova A.V., Dobrodeeva L.K. Interrelation of the Endothelin-1 Containment in Blood and the Character of Immune Reaction of the Person for Short-Term General Cooling. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2018, Vol. 15, no. 2, pp. 299–308. DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-2-299-308 (In Russ)

## Введение

Особую проблему в области знаний о влиянии общего охлаждения на организм человека составляют системные реакции с нарушениями микроциркуляции, рециркуляции и миграции клеток крови. В определении направления миграции и в преодолении барьеров между кровью и тканями основную роль играют хемотаксические сигналы и специфические межклеточные взаимодействия, которые могут быть нарушены под воздействием холода. При охлаждении может быть изменение микроциркуляции вязкости крови и тканевой перфузии. Местное охлаждение конечностей вызывает дегрануляцию тканевых базофилов и отек дермы за счет действия медиаторов, что приводит к инфильтрации кожи мононуклеарами, нейтрофилами, эозинофилами и повреждению эндотелия с отложением иммунных комплексов [1]. Но возможны и реакции обратного действия. При длительном охлаждении происходит постепенное истощение дилатирующей способности эндотелия, нарушение его атромогенных свойств, активация вазоконстрикции [2]. Зависит ли характер реакции на охлаждение только от времени воздействия холодного фактора или имеются какие-то иные условия и причины, сегодня далеко не ясно.

Известно, что под влиянием холода уменьшаются количественные и качественные показатели клеточного иммунитета с меньшим на 10–15% числом Т-хелперов и Т-супрессоров и общим снижением функциональной активности Т-лимфоцитов [3]. Срочная системная адаптация человека к любому неблагоприятному воздействию включает реакцию катехоламинов, обеспечивающих активизацию системы кровообращения с усилением силы и частоты сердечных сокращений, тонуса сосудов. Ряд авторов сообщают, что при местном охлаждении в коже наблюдается увеличение концентрации катехоламинов, кортикостероидов и гистамина [4–11].

**Цель исследования** — установить взаимосвязь содержания в крови эндотелина-1 и характера иммунной реакции у людей на воздействие кратковременного охлаждения в период минимальной продолжительности светового дня.

## Материал и методы исследования

В исследовании приняли участие 73 практически здоровых на момент обследования человек, проживающих в г. Архангельске, из них 60 женщин и 13 мужчин в возрасте от 21 до 50 лет.

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

Для изучения влияния на человека низкотемпературного фактора в физиологических исследованиях широко используются различные варианты локальных холодовых проб, позволяющих по характеру ответа на них со стороны различных функциональных систем оценивать степень адаптивных перестроек. Чаще всего в качестве холодовой пробы используется погружение конечностей в воду с температурой ниже  $5^{\circ}\text{C}$ , а также контакт с холодным предметом [12, 13, 14]. Исследование предполагает изучение системных, а не местных реакций. Поэтому нами был предложен метод обследования людей до и после кратковременного общего охлаждения в течение 5 минут при температуре  $-25^{\circ}\text{C}$ . Время нахождения в холодовой камере избрано опытным путем на основании периода комфортного пребывания. Кроме того, период полураспада эндотелина-1 занимает от 40 секунд до 4–7 минут [15].

Проведен комплекс иммунологического обследования до и после нахождения в климатической камере в течение 5 минут при температуре  $-25^{\circ}\text{C}$  в период минимальной продолжительности светового дня (январь, февраль). Изучение концентрации в крови короткого пептида эндотелина-1, цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10, IL-17F, TNF- $\alpha$  определяли методом иммуноферментного анализа на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Evolis» («Bio-RAD», Франция), содержание фенотипов лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD10+, CD16+, CD23+, CD25+, CD71+, CD54+, CD95+, HLA DR+) — 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). Количество и соотношение клеток гемогаммы, нейтрограммы, моноцитогаммы, лимфоцитогаммы подсчитывали в мазках крови, окрашенных по методу Романовского-Гимза, моноцитогамму определяли по О.Н. Григоровой (1956). Выделение мононуклеаров из периферической крови проводили по методу А. Воупн (1976).

Анализ полученных результатов обследования проводили в зависимости от характера изменения содержания эндотелина-1 в сыворотке крови после нахождения в климатической камере: у 26 обследованных людей наблюдали снижение содержания пептида, увеличение концентрации эндотелина-1 происходило у 18 человек и в 29 случаях концентрация эндотелина-1 не менялась. Средний возраст в каждой группе составил соответственно  $31,18 \pm 4,51$ ;  $34,26 \pm 3,81$

и  $30,90 \pm 2,66$  лет. При этом существенных различий ИМТ в данных группах обследуемых людей не отмечали соответственно  $23,09 \pm 0,81$ ;  $24,22 \pm 1,31$  и  $22,04 \pm 1,10$ .

Математический анализ результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ «Microsoft Excel 2010» и «Statistica 7.0» («StatSoft», США). Проверка законов распределения значений иммунологических показателей выполнялась с использованием статистического критерия Пирсона. Проверка нулевой гипотезы о равенстве всех средних в исследуемых группах осуществляли с использованием однофакторного дисперсионного анализа. В условиях неподчинения данных закону нормального распределения сравнение двух разных групп по количественным признакам проводили с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. По каждому из перечисленных показателей рассчитаны параметры описательной статистики (M — среднее арифметическое значение,  $\sigma$  — стандартное отклонение, m — стандартная ошибка среднего, Md — медиана, R — размах, W — коэффициент вариации, границы 95%-го доверительного интервала). Критическим уровнем значимости (p) считали 0,05.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Эндотелий является главной детерминантой поддержания функциональной активности сосудов, в том числе сосудистого тонуса. Эндотелий выделяет вазоконстрикторные и вазодилаторные факторы в ответ на различные воздействия, которые требуют регуляции сосудистого тонуса, регулирует агрегацию тромбоцитов, образование тромба и пролиферацию кровеносных сосудов [16]. Эндотелин-1 образуется преимущественно эндотелием, но, в отличие от других эндотелинов, может синтезироваться и в гладкомышечных клетках сосудов, нейронах, астроцитах, гепатоцитах, мезангиоцитах, клетках Сертоли, эндотелиоцитах молочных желез, матки, а также тканевых базофилах [17].

Не было установлено различий в содержании нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов в средних результатах до и после кратковременного охлаждения. После пребывания в холодовой камере независимо от концентрации эндотелина-1 в периферической венозной крови у 20,54% обследованных лиц снижается общее содержание лейкоцитов за счет лимфоцитов, в том числе зрелых Т-лимфоцитов CD3+, Т-хелперов CD4+, цитотоксических CD8+, Т-лимфоцитов с рецептором к трансферрину CD71+, CD10+ клеток, способных к пролиферации, лимфоцитов с молекулами межклеточной адгезии (CD54+), клеток, программируемых к апоптозу (CD95+). В структуре лимфоцитогаммы регистрировали снижение содержания средних и больших лимфоцитов (рис. 1).

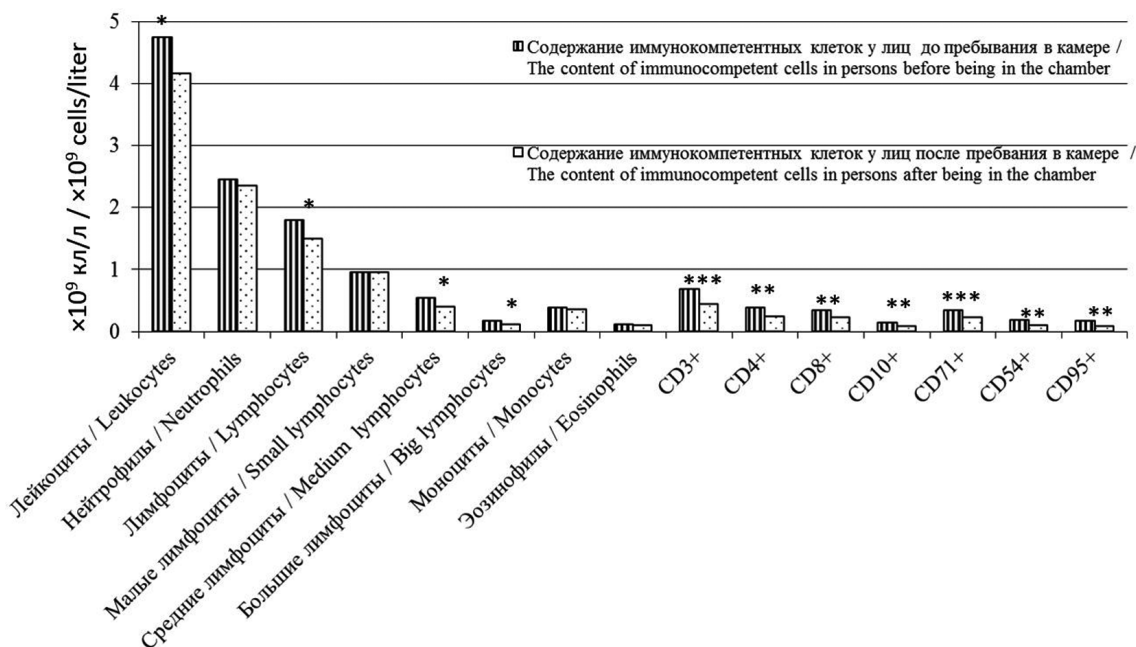


Рис.1. Содержание в периферической крови иммунокомпетентных клеток у практически здоровых на момент обследования лиц до и после холодого воздействия.

Примечание: \*\*\* $p < 0,001$ , \*\* $p < 0,01$ , \* $p < 0,05$ , — достоверность различий при сравнении с группой лиц до пребывания в холодной камере

Fig. 1. The content in the peripheral blood of immunocompetent cells in practically healthy people at the time of examination before and after the cold exposure.

Note: \*\*\* $p < 0.001$ , \*\* $p < 0.01$ , \* $p < 0.05$ , — the reliability of differences when compared with a group of people before being in a cold chamber.

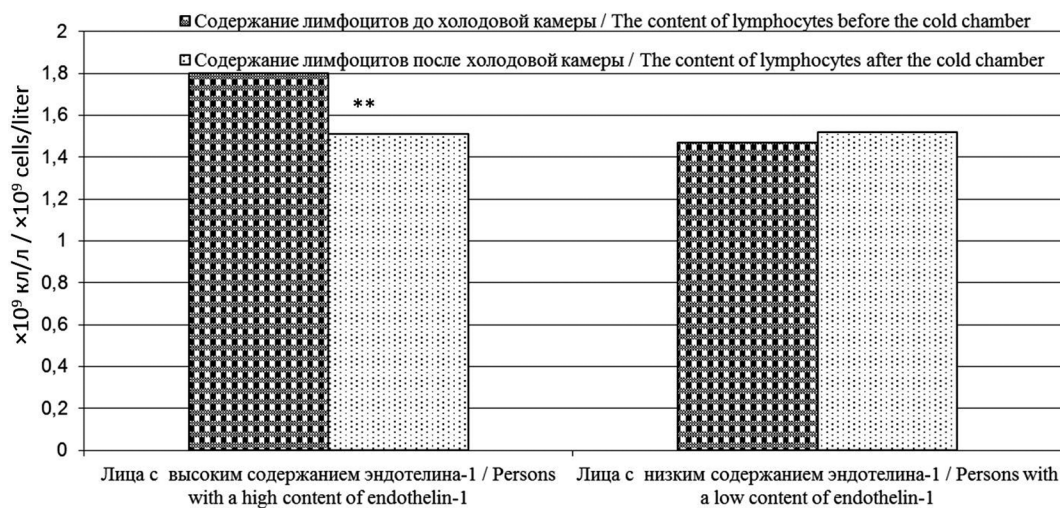


Рис. 2. Содержание в периферической крови лимфоцитов до и после холодого воздействия у практически здоровых на момент обследования лиц с низким и высоким содержанием эндотелина-1.

Примечание: \*\* $p < 0,01$  — достоверность различий при сравнении содержания лимфоцитов до и после холодной камеры в группе лиц с высоким содержанием эндотелина-1.

Fig. 2. The content in the peripheral blood of lymphocytes before and after the cold exposure in practically healthy at the time of examination of persons with a low and high content of endothelin-1.

Note: \*\* $p < 0.01$  — the reliability of differences in comparison of lymphocyte counts before and after the cold chamber in the group of persons with a high content of endothelin-1.

Снижение содержания лимфоцитов, вероятнее всего, происходит из-за перераспределения клеток крови из циркулирующего в маргинальный пул и, возможно, из-за усиления рециркуляции лимфоцитов. Клетки способны к рециркуляции благодаря слабой связи лимфоцитов с клетками стромы лимфоидных органов и достаточно высокой степени их подвижности. Лимфоциты (особенно Т-клетки) активно рециркулируют, возвращаясь в лимфоидные органы благодаря механизму «хоминга», основанному на сродстве молекул адгезии лимфоцитов и эндотелиальных клеток лимфоидных органов. В определении направления миграции и в преодолении барьеров между кровью и тканями основную роль играют хемотаксические сигналы и специфические межклеточные взаимодействия, основанные на взаимном распознавании мембранных структур клеток. По литературным данным Т-лимфоциты рециркулируют более интенсивно, чем В-клетки. Так, для осуществления цикла рециркуляции В-лимфоцитам требуется примерно в 4 раза больше времени, чем Т-лимфоцитам. Относительно темпа рециркуляции субпопуляций Т-клеток четких данных нет; считается, что наиболее активно рециркулируют Т-хелперы [18].

Установлено, что содержание лимфоцитов и уровень их снижения зависят от исходной концентрации

эндотелина-1: у лиц с высоким исходным уровнем пептида ( $1,56 \pm 0,39$  фмоль/мл) содержание лимфоцитов заметно выше ( $1,80 \pm 0,07 \times 10^9$  кл/л) и снижение их концентрации после экспозиции холодом более выражено (с  $1,80 \pm 0,07$  до  $1,51 \pm 0,08 \times 10^9$  кл/л;  $p < 0,05$ ), низкие концентрации эндотелина-1 ( $0,32 \pm 0,04$  фмоль/мл) ассоциированы с отсутствием реакции со стороны содержания лимфоцитов ( $1,47 \pm 0,08$  и  $1,52 \pm 0,09 \times 10^9$  кл/л) (рис. 2).

Эндотелин, являясь одним из мощнейших вазоконстрикторов, помимо вазоактивных эффектов, усиливает продукцию цитокинов [19, 20] и тем самым инициирует реакции превентивного воспаления. Экспрессию препроэндотелина-1 и высвобождение активного пептида стимулируют различные гуморальные (ангиотензин II, интерлейкин-1, адреналин, норадреналин, TNF- $\alpha$ , вазопрессин, тромбин, ионы кальция и др.) и физические (гипоксия, стресс) факторы [21, 22, 23]. Лимфоциты переходят из кровотока в лимфоидную ткань через обычные посткапиллярные вены или через специализированные участки венозного русла — вены с высоким эндотелием [24]. При этом между лимфоцитами и эндотелием возникают лиганд-рецепторные взаимодействия, в результате которых лимфоциты направляются в определенные ткани-мишени [24, 25].

Таблица 1

Уровни содержания в периферической крови фенотипов лимфоцитов в зависимости от концентрации эндотелина-1 у практически здоровых на момент обследования лиц до и после холодового воздействия ( $M \pm m$ )

Table 1

Levels of content in the peripheral blood of phenotype lymphocytes depending on the concentration of endothelin-1 in practically healthy persons at the time of examination before and after the cold ( $M \pm m$ )

Содержание / Content	1 группа /Group (n=26)		2 группа /Group (n=18)		3 группа /Group (n=29)	
	До/before	После /after	До/before	После/after	До/before	После/after
Эндотелин-1, фмоль/мл / Endothelin-1, fmol / ml	$1,56 \pm 0,39$	$0,35 \pm 0,13^{***}$	$0,32 \pm 0,04$	$1,00 \pm 0,26^{***}$	$0,93 \pm 0,17$	$0,93 \pm 0,16$
CD3+, $10^9$ кл/л / kl/l	$0,68 \pm 0,05$	$0,43 \pm 0,03^{***}$	$0,65 \pm 0,04$	$0,46 \pm 0,04^{***}$	$0,69 \pm 0,05$	$0,40 \pm 0,03^{***}$
CD25+, $10^9$ кл/л / kl/l	$0,38 \pm 0,04$	$0,28 \pm 0,03^*$	$0,30 \pm 0,03$	$0,29 \pm 0,03$	$0,34 \pm 0,03$	$0,24 \pm 0,03^{***}$
CD71+, $10^9$ кл/л / kl/l	$0,34 \pm 0,04$	$0,24 \pm 0,03^*$	$0,32 \pm 0,03$	$0,24 \pm 0,03^{***}$	$0,35 \pm 0,03$	$0,24 \pm 0,02^{***}$
HLA DR II, $10^9$ кл/л / kl/l	$0,38 \pm 0,04$	$0,28 \pm 0,03^*$	$0,29 \pm 0,02$	$0,27 \pm 0,03$	$0,35 \pm 0,03$	$0,27 \pm 0,02^{**}$
CD10+, $10^9$ кл/л / kl/l	$0,20 \pm 0,04$	$0,15 \pm 0,03$	$0,10 \pm 0,03$	$0,07 \pm 0,02$	$0,15 \pm 0,03$	$0,08 \pm 0,02^{**}$
CD4+, $10^9$ кл/л / kl/l	$0,38 \pm 0,05$	$0,24 \pm 0,03^{**}$	$0,33 \pm 0,03$	$0,24 \pm 0,03^{***}$	$0,33 \pm 0,04$	$0,20 \pm 0,03^{***}$
CD8+, $10^9$ кл/л / kl/l	$0,35 \pm 0,04$	$0,23 \pm 0,03^{**}$	$0,32 \pm 0,03$	$0,24 \pm 0,03^{**}$	$0,28 \pm 0,03$	$0,16 \pm 0,02^{***}$
CD16+, $10^9$ кл/л / kl/l	$0,20 \pm 0,04$	$0,14 \pm 0,03$	$0,09 \pm 0,03$	$0,08 \pm 0,02$	$0,15 \pm 0,03$	$0,08 \pm 0,02^{**}$
CD95+, $10^9$ кл/л / kl/l	$0,17 \pm 0,04$	$0,12 \pm 0,03^*$	$0,07 \pm 0,02$	$0,06 \pm 0,02$	$0,12 \pm 0,03$	$0,07 \pm 0,02^{**}$
CD23+, $10^9$ кл/л / kl/l	$0,20 \pm 0,04$	$0,17 \pm 0,04$	$0,09 \pm 0,03$	$0,09 \pm 0,03$	$0,14 \pm 0,03$	$0,08 \pm 0,02^{**}$
CD54+, $10^9$ кл/л / kl/l	$0,18 \pm 0,05$	$0,10 \pm 0,03^*$	$0,18 \pm 0,05$	$0,13 \pm 0,04^*$	$0,18 \pm 0,05$	$0,09 \pm 0,03^*$
CD56+, $10^9$ кл/л / kl/l	$0,15 \pm 0,04$	$0,3 \pm 0,07$	$0,16 \pm 0,04$	$0,25 \pm 0,03$	$0,15 \pm 0,03$	$0,19 \pm 0,03^*$
CD19+, $10^9$ кл/л / kl/l	$0,14 \pm 0,04$	$0,10 \pm 0,03^*$	$0,16 \pm 0,04$	$0,16 \pm 0,04$	$0,18 \pm 0,04$	$0,13 \pm 0,03^*$

Примечание:  $***p < 0,001$ ,  $**p < 0,01$ ,  $*p < 0,05$ , — достоверность различий при сравнении с группой лиц до пребывания в холодной камере.

Note:  $***p < 0.001$ ,  $**p < 0.01$ ,  $*p < 0.05$ , — the reliability of differences when compared with a group of people before being in a cold chamber.

На фоне высокого содержания эндотелина-1 выше концентрации TNF- $\alpha$  ( $5,67 \pm 0,86$  и  $1,43 \pm 0,42$  пг/мл,  $p < 0,001$ ), общего содержания лимфоцитов ( $1,80 \pm 0,07$  и  $1,47 \pm 0,08 \times 10^9$  кл/л,  $p < 0,05$ ), активированных Т-лимфоцитов с рецептором к IL-2 ( $0,38 \pm 0,04$  и  $0,30 \pm 0,03 \times 10^9$  кл/л;  $p < 0,05$ ), молекулам Главного комплекса гистосовместимости класса II ( $0,38 \pm 0,04$  и  $0,29 \pm 0,02 \times 10^9$  кл/л;  $p < 0,05$ ), Т-клеток с рецептором Fc Ig CD16 и CD23 ( $0,20 \pm 0,04$  и  $0,09 \pm 0,03 \times 10^9$  кл/л;  $p < 0,001$ ), CD10+ клеток, способных к пролиферации ( $0,20 \pm 0,04$  и  $0,10 \pm 0,03 \times 10^9$  кл/л;  $p < 0,001$ ) и клеток, программируемых к апоптозу ( $0,17 \pm 0,04$  и  $0,07 \pm 0,02 \times 10^9$  кл/л;  $p < 0,001$ ), (табл. 1). Таким образом, относительно высокие концентрации эндотелина-1 ассоциированы с активированным иммунным фоном. И напротив, низким концентрациям эндотелина-1 сопутствуют высокие уровни содержания естественного иммунодепрессанта IL-10. После нахождения в климатической камере у лиц с относительно высоким уровнем содержания эндотелина-1 наблюдается снижение содержания провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF- $\alpha$  (соответственно с  $7,26 \pm 0,74$  до  $4,81 \pm 0,88$  пг/мл и с  $5,67 \pm 0,86$  до  $1,89 \pm 0,44$  пг/мл,  $p < 0,01$ ), (табл. 2). TNF- $\alpha$  играет чрезвычайно важную роль в первые моменты возникновения воспалительной реакции, поскольку активирует эндотелий и способствует экспрессии адгезивных молекул, что приводит к прилипанию гранулоцитов к внутренней поверхности сосуда. Под влиянием TNF- $\alpha$  наступает трансэндотелиальная миграция лейкоцитов в очаг воспаления. Этот цитокин активирует гранулоциты, моноциты, лимфоциты и индуцирует продукцию других провоспалительных цитокинов — IL-1, IL-6, IFN, GM-CSF, которые являются синергистами TNF- $\alpha$ . Под влиянием TNF- $\alpha$  происходит угнетение синтеза липопроотеинкиназы — одного из главных ферментов, ре-

гулирующих липогенез. TNF- $\alpha$ , являясь медиатором цитотоксичности, способен тормозить клеточную пролиферацию, дифференцировку и функциональную активность многих клеток [26, 27]. Таким образом, снижение общего содержания лимфоцитов, их активированных форм и провоспалительных цитокинов происходит параллельно. Можно предполагать, что данный уровень провоспалительных цитокинов в крови обеспечивается преимущественно циркулирующими лимфоцитами.

В группе с низким содержанием эндотелина-1 ( $0,32 \pm 0,04$  фмоль/мл) выше концентрации IL-10 ( $6,70 \pm 0,35$  и  $2,96 \pm 0,27$  пг/мл;  $p < 0,01$ ), (табл. 2). Известно, что IL-10 является естественным ингибитором иммунной реакции путем снижения экспрессии генов дифференцировочных молекул Т- и В-лимфоцитами. [28, 29, 30, 31]. Стимуляция синтеза IL-10 происходит через STAT 3 [32]. При очень высоком уровне концентрации в крови IL-10 происходит снижение содержания цитокинов IL-2, IL-4, IL-5 и TNF- $\alpha$  [33]. IL-10 снижает экспрессию адгезивных молекул на эндотелиальных клетках [34]. Одной из причин снижения секреции IL-10 может быть низкое содержание TOLL4 на моноцитах [35]. Увеличение концентраций IL-10 указывает на активизацию ингибиторных механизмов с подавлением экспрессии генов активирующих молекул. Считается, что выработка IL-10 требует более сильной стимуляции, чем для секреции других цитокинов, и что порог, требуемый для влияния этого цитокина на пролиферацию Т-клеток, значительно выше того, который необходим только для сохранения клеточной популяции [35, 36, 37]. Вероятнее всего, что этот ингибирующий механизм регуляции, по сути, является сигналом для эндотелина-1 в предохранении гомеостаза от резких изменений перераспределения клеток из циркулирующего в маргинальный пул в сосудистой сети.

Таблица 2

Содержание в периферической крови цитокинов в зависимости от концентрации эндотелина-1 у практически здоровых на момент обследования лиц до и после холодого воздействия (M $\pm$ m)

Table 2

The content of cytokines in the peripheral blood, depending on the concentration of endothelin-1 in practically healthy people at the time of examination, before and after the cold (M $\pm$ m)

Содержание / Content	1 группа / Group (n=26)		2 группа / Group (n=18)		3 группа / Group (n=29)	
	До / before	После / after	До / before	После / after	До / before	После / after
Эндотелин, фмоль/мл / Endothelin, fmol / ml	$1,56 \pm 0,39$	$0,35 \pm 0,13^{***}$	$0,32 \pm 0,04$	$1,00 \pm 0,26^{***}$	$0,93 \pm 0,17$	$0,93 \pm 0,16$
IL-1 $\beta$ , пг/мл / pg/ml	$8,95 \pm 0,79$	$8,70 \pm 0,75$	$9,89 \pm 1,15$	$9,64 \pm 0,92$	$9,74 \pm 0,95$	$9,00 \pm 0,89$
IL-4, пг/мл / pg/ml	$5,34 \pm 1,14$	$5,67 \pm 1,06$	$4,45 \pm 1,75$	$4,14 \pm 1,47$	$7,07 \pm 2,56$	$5,46 \pm 1,12$
IL-6, пг/мл / pg/ml	$7,26 \pm 0,74$	$4,81 \pm 0,88^{**}$	$6,95 \pm 1,47$	$5,50 \pm 1,07^*$	$6,01 \pm 1,01$	$6,01 \pm 1,02$
IL-10, пг/мл / pg/ml	$2,96 \pm 0,27$	$2,42 \pm 0,54$	$6,70 \pm 0,35$	$5,88 \pm 1,74$	$2,63 \pm 0,52$	$2,52 \pm 0,47$
IL-17F, пг/мл / pg/ml	$40,10 \pm 25,05$	$24,22 \pm 13,79$	$22,20 \pm 12,92$	$27,31 \pm 18,36$	$11,08 \pm 2,53$	$34,15 \pm 16,25$
TNF- $\alpha$ , пг/мл / pg/ml	$5,67 \pm 0,86$	$1,89 \pm 0,44^{**}$	$1,43 \pm 0,42$	$2,01 \pm 0,66^*$	$1,37 \pm 0,27$	$2,13 \pm 0,69^*$

*Работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований по теме лаборатории регуляторных механизмов иммунитета Института физиологии природных адаптаций «Роль внеклеточного пула молекул адгезии и коротких пептидов в формировании и исходе адаптивных реакций человека на изменение светового режима» (0409-2016-0013), руководитель темы — к.б.н. А.В. Самодова.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Soter N.A. Local effects of synthetic leukotriens (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>, and LTB<sub>4</sub>) in human skin / N.A. Soter, R.A. Lewis, Corey E.J., Austen K.F. // *J. Invest. Dermatol*, 1993. – Vol. 80 (2). – P. 115–119.
2. Гельцер Б.И., Котельников В.Н. Суточные ритмы артериального давления при артериальной гипертензии: патофизиологические и хронотерапевтические аспекты. — Владивосток: Дальнаука, 2002.
3. Хаснулин, В.И. Введение в полярную медицину. Новосибирск: Изд-во СО РАМН, 1998.
4. Козырева Т.В. Влияние скорости и глубины охлаждения на иммунный ответ и содержание кортикостерона в плазме крови. // Т.В. Козырева, Л.С. Елисеева, А.В. Вавилин // *Российский физиологический журнал*. – 2000. – Т. 86. №12. – С. 1618–1623.
5. Козырева Т.В. Иммунный ответ и содержание кортикостероидов при различных режимах охлаждения / Т.В. Козырева, Л.С. Елисеева // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2002. – Т. 133, №4. – С. 384–387.
6. Козырева Т.В. Функциональные изменения при адаптации организма к холоду / Т.В. Козырева, Е.Я. Ткаченко, Т.Г. Симонова // *Успехи физиологических наук*. – 2003. – Т. 34, №2. – С. 94–102.
7. Козырева Т. В. Влияние Ca<sup>2+</sup> терморегуляторные реакции, состав липопротеидов крови и иммунный ответ при действии холода на организм и при артериальной гипертензии / Т.В. Козырева, Е.Я. Ткаченко, Л.С. Елисеева и др. // *Бюллетень СО РАМН*. – 2007. – №4(126). – С.138–144.
8. Kozyreva T.V. Immune response in cold exposures of different types / T.V Kozyreva, L.S. Eliseeva // *Journal of Thermal Biology*. – 2000. – Vol. 25, №5. – P. 401–404.
9. Kozyreva T.V. Effect of rapid slight cooling of the skin in various phases of immunogenesis on the immune response / T.V Kozyreva, L.S. Eliseeva, L.V. Tsoi, G.M Khranova // *Bulletin of experimental biology and medicine*. – 2006. – Vol. 142(4). – P. 409–412.
10. Kozyreva T.V. Central and peripheral thermoreceptors. Comparative analysis of the effects of prolonged adaptation to cold and noradrenaline // *Neuroscience and behavioral physiology*. – 2007. – Vol. 37(2). – P. 191–198.
11. Zhai H. Antipruritic and thermal sensation effects of hydrocortisone creams in human skin / H. Zhai, S. Frisch,

## REFERENCES

1. Soter N.A. Local effects of synthetic leukotriens (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>, and LTB<sub>4</sub>) in human skin. N.A. Soter, R.A. Lewis, Corey E.J., Austen K.F.J. *Invest. Dermatol*, 1993. Vol. 80 (2). pp. 115–119.
2. Geltser BI, Kotelnikov V.N. Diurnal rhythms of arterial pressure in arterial hypertension: pathophysiological and chronotherapeutic aspects. Vladivostok: Dal'nauka, 2002. (in Russ).
3. Hasnulin V.I. Introduction to polar medicine. Novosibirsk: Publishing House of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, 1998. (in Russ).
4. Kozyreva T.V., Eliseeva L.S., Vavilin V.A. Effect of the rate and depth of cooling on the immune response and the content of corticosterone in the blood plasma. *Russ. fiziol. Journal = Ross. fiziol. Zhurnal*. 2000; P. 86. No. 12: 1618-23. (in Russ).
5. Kozyreva, T.V. Eliseeva L.S. The immune response and the content of corticosteroids under various cooling regimes. *Bull. expert. Biol. and honey*, 2002; 133. No. 4: 384-7. (in Russ).
6. Kozyreva T.V., Tkachenko E.Ya., Simonova T.G. Functional changes when the organism adapts to cold. *Successes fiziol. Nauk*, 2003; T. 34. No. 2: P. 94-102. (in Russ).
7. Kozyreva T.V, Tkachenko E.Ya., Eliseeva L.S., Khranova G.M., Tuzikov F.V. Kozaruk VP, Voronova IP The effect of Ca<sup>2+</sup> thermoregulatory reactions, the composition of blood lipoproteins and the immune response under the action of cold on the body and under arterial hypertension. *Bulletin of the SB RAMS*. 2007 ; No. 4 (126): 138-44. (in Russ).
8. Kozyreva T.V., Eliseeva L.S. Immune response in cold exposures of different types. *Journal of Thermal Biology*, 2000; Vol. 25, No. 5: 401-4.
9. Kozyreva T.V., Eliseeva L.S., Tsoi L.V., Khranova G.M. Effect of rapid slight cooling of the skin in various phases of immunogenesis on the immune response. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 2006; Vol. 142 (4): 409-12.
10. Kozyreva T.V. Central and peripheral thermoreceptors. Comparative analysis of the effects of prolonged adaptation to cold and noradrenaline. *Neuroscience and behavioral physiology*, 2007; Vol. 37 (2): 191-8.

- A. Pelosi et al. // *Skin. Pharmacol. Appl. Skin. Physiol.* – 2000. – №13. – P. 352–357.
12. Поляков Е.Л. Изменение теплового состояния кистей рук при ритмических холодовых воздействиях / Е.Л. Поляков, Ю.Ф. Пастухов, Ж.В. Прахова, С.Н. Колесов // *Физиология человека.* – 1994. – Т. 20, № 6. – С. 96.
13. Максимов А.Л. Тепловизионная оценка периферических сосудистых реакций при локальном холодовом воздействии у лиц с различной гипоксической устойчивостью / А.Л. Максимов, А.А. Рыженков // *Физиология человека.* – 1999. – Т.25, № 1. – С. 109.
14. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем. М.: Книжный дом Либроком, 2013. 496 с.
15. Boffa G.M. Correlations between clinical presentation, brain natriuretic peptide, big endothelin-1, tumor necrosis factor-alpha and cardiac troponins in heart failure patients // *Ital. Heart J.* – 2005. – Vol. 6. – P. 125–132.
16. Liu Z. Nitric oxide and endothelin in the development of cardiac allograft vasculopathy. Potential targets for therapeutic interventions / Z. Liu, S.M. Wildhirt, S. Weismuller et al. // *Atherosclerosis.* – 1998. – V. 140. – P. 1–14.
17. Мордовин В.Ф. Динамика показателей эндотелий зависимой вазодилатации и гипотензивная эффективность эналаприла у пациентов с артериальной гипертензией / В.Ф. Мордовин, Т.М. Рипп, С.Е. Соколова и др. // *Кардиология.* – 2001. – № 6. – С. 31-33.
18. Супрун Е.Н. Рециркуляция лимфоцитов // *Аллергология и иммунология в педиатрии.* – 2014. – № 1 (36). – С. 32–36.
19. Chugh A. Cell-penetrating peptides: Nanocarrier for macromolecule delivery in living cells / A. Chugh, F. Eudes, Y.S. Shim // *IUBMB Life.* – 2010. – Vol. 62 (3). – P. 183-193.
20. Agui T. Stimulation of interleukin-6 production by endothelin in rat bone marrow-derived stromal cells / T. Agui, X. Xin, Y. Cai et al. // *Blood.* – 1994. – Vol. 84. – P. 2531-2538.
21. Rothermund L. Cardiac endothelin system impairs left ventricular function in rennin-dependent hypertension via sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> uptake / L. Rothermund, Y.M. Pinto, B. Hoher et al. // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 1582–1588.
22. Stefanec T. Endothelial apoptosis: could it have a role in the pathogenesis and treatment of disease // *Chest.* – 2000. – Vol. 117. – P. 841–854.
23. Vatter H. Cerebrovascular characterization of clazosentan, the first nonpeptide endothelin receptor antagonist clinically effective for the treatment of cerebral vasospasm / H. Vatter, M. Zimmermann, V. Tesanovic et al. // *J. Neurosurg.* – 2005. – Vol. 102. – P. 1101-1107.
24. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология.
11. Zhai H., Frisch S., Pelosi A., Neibart S., Maibach H.I. Antipruritic and thermal sensation effects of hydrocortisone creams in human skin. *Skin. Pharmacol. Appl. Skin. Physiol*, 2000; No. 13: 352-7.
12. Polyakov E.L. Izmenenie teplovogo sostoyaniya kistej ruk pri ritmicheskikh holodovykh vozdeystviyah. E.L. Polyakov, YU.F. Pastuhov, ZH.V. Prahova, S.N. Kolesov. *Fiziologiya cheloveka*. 1994. T. 20, No. 6. p. 96. (in Russ).
13. Maksimov A.L. Teplovizionnaya ocenka perifericheskikh sosudistykh reakcij pri lokal'nom holodovom vozdejstvii u lic s razlichnoj gipoksicheskoj ustojchivost'yu. A.L. Maksimov, A.A. Ryzhenkov. *Fiziologiya cheloveka*. 1999. T.25, No. 1. p. 109. (in Russ).
14. Krupatkin A.I., Sidorov V.V. Funkcional'naya diagnostika sostoyaniya mikrociркуляторно-тканевых систем. М.: Knizhnyj dom Librokom, 2013. 496 p. (in Russ).
15. Boffa G.M. Correlations between clinical presentation, brain natriuretic peptide, big endothelin-1, tumor necrosis factor-alpha and cardiac troponins in heart failure patients *Ital. Heart J.* 2005. Vol. 6. pp. 125–132.
16. Liu Z. Nitric oxide and endothelin in the development of cardiac allograft vasculopathy. Potential targets for therapeutic interventions. *Z. Liu, S.M. Wildhirt, S. Weismuller et al. Atherosclerosis*. 1998. V. 140. pp. 1-14.
17. Mordovin VF, Ripp TM, Sokolov S.E. and others. Dynamics of indices of endothelium dependent vasodilation and hypotensive efficacy of enalapril in patients with arterial hypertension. *Cardiology = Kardiologija*. 2001; No. 6: pp. 31-33. (in Russ).
18. Suprun E.N. Recirculation of lymphocytes. *Allergology and immunology in pediatrics = Allergologija i imunologija v pediatrii*. 2014; No. 1 (36): pp. 32-36. (in Russ).
19. Chugh A., Eudes F., Shim Y.S. Cell-penetrating peptides: Nanocarrier for macromolecule delivery in living cells. *IUBMB Life*. 2010; 62 (3). pp. 183-93.
20. Agui T., Xin X., Cai Y. et al. Stimulation of interleukin-6 production by endothelin in rat bone marrow-derived stromal cells. *Blood*. 1994; Vol. 84: pp. 2531-2538.
21. Rothermund L., Pinto Y.M., Hoher B et al. Cardiac endothelin system impairs left ventricular function in rennin-dependent hypertension via sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> uptake. *Circulation*. 2000; Vol. 102: pp. 1582-1588.
22. Stefanec T. Endothelial apoptosis: could it have a role in the pathogenesis and treatment of disease. *Chest*. 2000; Vol. 117: pp. 841-854.
23. Vatter H., Zimmermann M., Tesanovic V. et al. Cerebrovascular characterization of clazosentan, the first non-peptide endothelin receptor antagonist clinically effective for the treatment of cerebral vasospasm. *J.*



- М.: Мир, 2000.
25. Ярилин А.А. Основы иммунологии. М.: Медицина, 1999.
  26. The Cytokine. Handbook. London, 1992.
  27. Тотолян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы. Спб.: Наука, 2000.
  28. Фрейдлин И.С. Иммунная система и ее дефекты: Руководство для врачей. СПб., 1998.
  29. Шерстобоев Е.Ю. Модуляция выработки цитокинов адrenomиметиками на фоне стресса и антигенного воздействия / Е.Ю. Шерстобоев, А.П. Бабенко // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т.6, №3. – Р. 40–43.
  30. Arock M. Interleukin-10 inhibits cytokine generation from mast cells / M. Arock, C. Zuany, M. Amorim, M. Singer et al. // Eur. J. Immunol. – 1996. –Vol. 26. – P. 166–170.
  31. Moore K. Interleukin-10 and the Interleukin-10 receptor / K. Moore, R. De Waal Malefit, R. Coffmann, A. O'Garra // Annu. Rev. Immunol. – 2001. – Vol. 19. – P. 683–765.
  32. Garaud S. CD5 promotes IL-10 production in chronic lymphocytic leukemia B cells through STAT3 and NEAT2 activation / S. Garaud, A. Marva, S. Lemain et al. // J. Immunol. – 2011. – Vol. 186, №8. – P. 4835–4844.
  33. Yen J.-H. Changes in serum cytokine levels during plasmapheresis in patients with myasthenia gravis / J.-H. Yen, S.-H. Wang, P.-J. Chien et al. // Eur. J. Neurol. – 2009. –Vol. 16, N 12. – P. 1318–1322.
  34. Hebeda C.B. Nitric oxide modulates lipopolysaccharide-induced endothelial platelet endothelial cell adhesion molecule expression via interleukin-10 / C.B. Hebeda, S.A. Teixeira, E.K. Tamura et al. // Clin. and Exp. Immunol. – 2011. – Vol. 165, №2. – P. 172–176.
  35. Dhus Oliver IL-10 release requires stronger toll-like receptors 4-triggering than TNF / Oliver Dhus, Sebastian Bunk, S. von Aulock et al // Immunology. – 2008. – Vol. 213, №8. – P.621–627.
  36. Palmer M.J. Signaling thresholds govern heterogeneity in IL-7-receptor-mediated responses of naïve CD8(+) T cells / M.J. Palmer, V.S. Mahajan, D.J. Chen et. al. // Immunol Cell Biol. – 2011. – Vol. 89 (5). – P. 581–594.
  37. Wilk C.M. Dual biological effects of the cytokines interleukin-10 and interferon- $\gamma$  / C.M. Wilk, S. Wei, L. Wong et al. // Immunol. and Immunother. –2011. – Vol. 60, №11. – P. 1529–1541.
  - Neurosurg. 2005; Vol. 102: pp.1101-1107.
  24. Roit A., Brostoff J., Mail D. Immunology = Immunologija. Moscow: The World [MIR], 2000. (in Russ).
  25. Yarilin A.A. Fundamentals of Immunology. M.: Medicine, 1999. (in Russ.).
  26. The Cytokine. Handbook. London, 1992.
  27. Totolyan AA, Freidlin IS Cells of the immune system. Spb.: Science, 2000. (in Russ).
  28. Freidlin IS The immune system and its defects: A guide for doctors. SPb., 1998. (in Russ.).
  29. Sherstoboev E.Yu., Babenko A.P. Modulation of cytokine production by adrenomimetics against stress and antigenic effects. Cytokines and inflammation = Citokiny i vospalenie. 2007; T.6. No. 3: 40-3. (in Russ).
  30. Arock M. Interleukin-10 inhibits cytokine generation from mast cells M. Arock, C. Zuany, M. Amorim, M. Singer et al. Eur. J. Immunol. 1996. Voll. 26. pp. 166–170.
  31. Moore K. Interleukin-10 and the Interleukin-10 receptor. K. Moore, R. De Waal Malefit, R. Coffmann, A. O'Garra Annu. Rev. Immunol. 2001. Vol. 19. pp. 683–765.
  32. Garaud S. CD5 promotes IL-10 production in chronic lymphocytic leukemia B cells through STAT3 and NEAT2 activation. S. Garaud, A. Marva, S. Lemain et al. J. Immunol. 2011. Vol. 186, No. 8. pp. 4835–4844.
  33. Yen J.-H. Changes in serum cytokine levels during plasmapheresis in patients with myasthenia gravis. J.-H. Yen, S.-H. Wang, P.-J. Chien et al. Eur. J. Neurol. 2009. Vol. 16, No. 12. pp. 1318-1322.
  34. Hebeda C.B. Nitric oxide modulates lipopolysaccharide-induced endothelial platelet endothelial cell adhesion molecule expression via interleukin-10. C.B. Hebeda, S.A. Teixeira, E.K. Tamura et al. Clin. and Exp. Immunol. 2011. Vol. 165, No. 2. P. 172–176.
  35. Dhus Oliver IL-10 release requires stronger toll-like receptors 4-triggering than TNF. Oliver Dhus, Sebastian Bunk, S. von Aulock et al. Immunology. 2008. Vol. 213, No. 8. P.621–627.
  36. Palmer M.J. Signaling thresholds govern heterogeneity in IL-7-receptor-mediated responses of naïve CD8(+) T cells. M.J. Palmer, V.S. Mahajan, D.J. Chen et. al. Immunol Cell Biol. 2011. Vol. 89 (5). pp. 581–594.
  37. Wilk C.M. Dual biological effects of the cytokines interleukin-10 and interferon- $\gamma$ . C.M. Wilk, S. Wei, L. Wong et al. Immunol. and Immunother. 2011. Vol. 60, No. 11. pp. 1529–1541.

Авторы

Самодова Анна Васильевна

К.б.н., ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией регуляторных механизмов иммунитета

annapoletaeva2008@yandex.ru

Добродеева Лилия Константиновна

Д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки, главный научный сотрудник лаборатории регуляторных механизмов иммунитета, директор

dobrodeevalk@mail.ru

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

Российская Федерация, 163061 г. Архангельск, пр. Ломоносова, 249

Authors

Anna V. Samodova

Cand. Sci.(Biol.), Head of the Laboratory of Regulatory Mechanisms of Immunity

annapoletaeva2008@yandex.ru

Liliya K. Dobrodeeva

Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Worker of Science, Chief Researcher of the Laboratory of Regulatory Mechanisms of Immunity, Director

dobrodeevalk@mail.ru

Institute of Physiology of Natural Adaptations of the Federal State Budgetary Institution of Science of the Federal Center for Complex Arctic Studies of the Russian Academy of Sciences. acad. N.P. Laverova

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