

УДК 612.017:613.166.9:612.084

О.А. Ставинская

ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ АПОПТОЗА ЛИМФОЦИТОВ ПРИ КРАТКОВРЕМЕННОМ ОБЩЕМ ОХЛАЖДЕНИИ ЧЕЛОВЕКА; ВЗАИМОСВЯЗЬ С УРОВНЕМ ИММУННОГО ФОНА

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

О.А. Stavinskaya

CHANGE OF ACTIVITY APOPTOSIS OF LYMPHOCYTES AT SHORT-TERM GENERAL COOLING OF THE PERSON; INTERRELATION WITH THE LEVEL OF THE IMMUNE BACKGROUND

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

Резюме. *Цель исследования* — изучить уровни апоптоза лимфоцитов в зависимости от иммунного фона при кратковременном общем охлаждении практически здоровых взрослых людей. *Материалы и методы.* Проведено обследование 37 человек в возрасте от 20 до 50 лет до и после кратковременного общего охлаждения (5 минут в холодовой камере при -25°C). При этом соблюдались нормы и правила биомедицинской этики. Программируемую гибель лимфоцитов периферической крови оценивали с помощью FITC-аннексина-V и пропидиума йодида на проточном цитофлуориметре «Epics XL» (Beckman Coulter, США). В мазках крови, окрашенных по Романовскому – Гимзе, определяли лимфоцитогамму. Методом твердофазного иммуноферментного анализа на автоматическом анализаторе «Evolis» (Bio-RAD, Франция) выявляли сывороточные концентрации TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10 (Bender MedSystems, Австрия). *Результаты.* Практически здоровые лица по-разному реагируют на кратковременное общее охлаждение: увеличением или снижением активности апоптоза лимфоцитов. У 51,35 \pm 1,93% обследуемых людей отмечается увеличение в 2 раза уровня апоптоза лимфоцитов. У 21,62 \pm 1,25% обследуемых лиц в динамике холодового воздействия регистрировалось сокращение активности программируемой клеточной гибели в 2 и более раз. Выявлено, что одним из факторов, обеспечивающих активность апоптоза лимфоцитов, является исходный фоновый уровень цитокиновой реакции иммунной системы. *Заключение.* Таким образом, после кратковременного общего охлаждения у 51,35 \pm 1,93% обследуемых людей выявлена активизация митохондриального апоптоза зрелых лимфоцитов, преимущественно Т-хелперов. Фоном для этого является более высокое содержание в крови IL-10 при низких концентрациях IL-1 β . У 21,62 \pm 1,25% обследованных лиц установлено снижение программируемой гибели лим-

Abstract. *Aim.* Study levels of apoptosis of lymphocytes depending on an immune background at short-term general cooling of almost healthy adults. *Materials and methods.* Examination of 37 people aged from 20 up to 50 years before short-term general cooling (5 minutes in cold camera at -25°C). At the same time the rules and rules of biomedical ethics were followed. Programmed death of lymphocytes of peripheral blood was estimated by means of FITC-annexin-V and a propidium of iodide on the flowing citofluorimeter Epics XL (Beckman Coulter, USA). In dabs of blood painted across Romanovsky–Gimze, defined a lymphocytogramma. By method of the enzyme immunoassay on the automatic analyzer Evolis (Bio-RAD, France) serum concentration of TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10 (Bender MedSystems, Austria) revealed. *Results and discussion.* Almost healthy people differently react to short-term general cooling: increase or decrease of the activity apoptosis of lymphocytes. At 51.35 \pm 1.93% of the examined people increase twice in the level of apoptosis of lymphocytes is noted. At 21.62 \pm 1.25% of the examined persons in dynamics of cold influence reduction of activity of programmed cellular death in 2 and more times was registered. It is revealed that one of the factors providing activity of apoptosis of lymphocytes is the initial background level of cytokine reaction of immune system. *Conclusion.* Thus, after short-term general cooling at 51.35 \pm 1.93% of the examined people activation of mitochondrial apoptosis of mature lymphocytes, mainly T-helper is revealed. A background for this purpose is higher content in IL-10 blood at low concentration of IL-1 β . At 21.62 \pm 1.25% of the examined persons decrease in programmed death of lymphocytes after cold influence is identified that can be considered as negative reaction along with increase in intensity of a necrosis, reduction of the general level of proliferation, activation and a differentiation of lymphocytes.

фоцитов после холодового воздействия, что можно рассматривать как негативную реакцию наряду с повышением интенсивности некроза, сокращением общего уровня пролиферации, активизации и дифференцировки лимфоцитов.

Ключевые слова: апоптоз лимфоцитов, общее охлаждение, фенотипы, цитокины, практически здоровые люди

Keywords: apoptosis of lymphocytes, general cooling, phenotypes, cytokines, almost healthy people

Конфликт интересов отсутствует.

There is no conflict of interest.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Ставинская Ольга Александровна
ifpa-olga@mail.ru

Contact information of the author responsible for correspondence:

Olga A. Stavinskaya
ifpa-olga@mail.ru

Дата поступления 09.04.2018

Received 09.04.2018

Образец цитирования:

Ставинская О.А. Изменение активности апоптоза лимфоцитов при кратковременном общем охлаждении человека. Взаимосвязь с уровнем иммунного фона. Вестник уральской медицинской академической науки. 2018, Том 15, №2, с. 309–315, DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-2-309-315

For citation:

Stavinskaya O.A. Change of activity apoptosis of lymphocytes at short-term general cooling of the person. Interrelation with the level of the immune background. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2018, Vol. 15, no. 2, pp. 309–315. DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-2-309-315 (In Russ)

Введение

Холодовое воздействие на человека характеризуется субъективным ощущением недостатка тепла вследствие понижения температуры окружающей среды. Данная чувствительность может проявляться со стороны различных органов и тканей организма, в том числе и со стороны иммунной системы. Интерес к иммунной системе обусловлен тем, что она выполняет функции координации, защиты и регулирования жизнедеятельности организма, как на клеточном, так и системном уровнях. Происходит это за счет деятельности иммунокомпетентных клеток посредством рецепторной и секреторной активности, общей цитокриновой регуляции, возможности развивать воспаление в разных участках тела.

В литературе показано, что локальное холодовое воздействие (в течение 5 дней по 5 сек.) стимулирует клеточное звено иммунитета без подавления гуморального, активизируя преимущественно Th1-зависимый иммунный ответ. Растёт поглотительная и метаболическая активность макрофагов селезёнки [1]. Пятисекундное охлаждение при температуре 8°C на 9-е сутки после экспериментальной процедуры вызывает у мышей увеличение общего числа лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов периферической крови, однако снижается фагоцитарная способность гранулоцитов и количество моноцитов [2]. По другим данным, установлено, что холодовое воздействие в 5°C в

течение 12 дней приводит к развитию панцитопении. При этом в 2 раза увеличивается концентрация гемопoэтических предшественников в костном мозге наряду с повышением уровня мРНК тромбopoэтина [3]. В селезенке в 4 раза увеличивается количество ранних эритробластов CD71 high Ter119+, а на 14 день исследования у мышей отмечается повышение концентрации гемоглобина [4]. У людей в процессе криотерапии — локального воздействия сверхнизкими температурами при –196°C — на 28 день лечения отмечается нарастание содержания иммуноглобулинов классов M, G, A в периферической крови [5].

Если рассматривать адаптацию к холоду с позиции естественных приспособительных реакций организма, пролонгированных во времени, следует отметить следующие закономерности. У человека под действием холода увеличивается микровязкость мембран эритроцитов, что затрудняет движение данных клеток по кровеносным капиллярам. Это может вызвать диффузную гипоксию тканей и спровоцировать повышенную утомляемость организма [6]. При дефиците тепла снижается количество лимфоцитов CD3+, Т-хелперов и Т-супрессоров, но растёт концентрация IgM [7]. Сокращение общего содержания лейкоцитов происходит, в основном, за счёт нейтрофильных гранулоцитов, при этом лишь у 41% обследуемых лиц соответствуют норме. Относительный уровень лимфоцитов и моноцитов крови у жителей Арктики, напротив, рас-

тет относительно общепринятых значений. У 76% людей содержание лимфоцитов повышается и достигает верхней границы нормативных значений. На биохимическом уровне холодное воздействие стимулирует окисление жирных кислот в организме с целью активизации процессов терморегуляции [8, 9].

Таким образом, в литературе изучены многие аспекты холодных физиологических реакций организма, как в экспериментальных условиях, так и путем наблюдения и фиксирования долговременных адаптаций человека, например, в условиях Арктики. Однако, по большей части, неисследованными остаются вопросы, касающиеся особенностей апоптотической гибели лимфоцитов в условиях холодного воздействия, а также взаимосвязь активности апоптоза с уровнем иммунного фона у практически здоровых взрослых людей. В основном активность апоптоза лимфоцитов рассматривается лишь в отношении Fas-индуцированного апоптоза лимфоцитов, проявляющегося увеличением локализации на плазматической мембране рецептора CD95+, у лиц, родившихся и проживающих в условиях Арктики [10, 11]. В этой работе мы представляем новые данные, полученные в результате обследования практически здоровых взрослых людей до и после нахождения в климатической камере.

Цель исследования — изучить уровни апоптоза лимфоцитов в зависимости от иммунного фона при кратковременном общем охлаждении практически здоровых взрослых людей.

Материалы и методы

Проведено обследование 37 человек в возрасте от 20 до 50 лет, проживающих в г. Архангельске, практически здоровых на момент исследования (средний индекс массы тела составил $23,8 \pm 4,26$ кг/м²). Указанные люди не страдали острыми инфекционными заболеваниями, у них не было выявлено признаков аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваний, частота ОРЗ составляла не более 2 раз в год. Изучение особенностей индивидуальной холодной чувствительности проводили в холодной камере УШЗ-25Н (Россия), где люди находились 5 мин. при температуре -25°C . Обследование осуществляли 2 раза: до и после воздействия холодного фактора на людей с соблюдением норм и правил биомедицинской этики, утвержденных Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований (2000).

Программируемую гибель лимфоцитов периферической крови оценивали с помощью FITC-аннексина-V, специфически связывающегося с участками фосфатидилсерина на мембранах апоптотических клеток, и пропидиума йодида, позволяющего диффе-

ренцировать клетки с интактной и проницаемой мембраной. Анализ апоптотически измененных лимфоцитов AnV+/PI-, некротизированных лимфоцитов AnV+/PI+ проводился на проточном цитофлуориметре Epics XL (Beckman Coulter, США). В мазках крови, окрашенных по Романовскому–Гимзе, определяли лимфоцитогамму с выделением малых лимфоцитов до 8 мкм в диаметре и узким ободком цитоплазмы, лимфоцитов средних размеров 8–10 мкм с высоким ядерно-цитоплазматическим отношением, и больших широкоплазменных лимфоцитов диаметром более 10 мкм, округлым ядром и развитой цитоплазмой. Методом твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови выявляли концентрации TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10 (Bender MedSystems, Австрия). Реакцию оценивали с помощью автоматического иммуноферментного анализатора «Evolis» (Bio-RAD, Германия). Содержание фенотипов лимфоцитов определяли методом двойной пероксидазной метки с использованием моноклональных антител (НПЦ «МедБиоСпектр», Россия).

Результаты обработаны с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0» («StatSoft», США). Тип исследования ретроспективный, выборки случайные, одномоментные. Генеральная совокупность — жители севера Европейской территории России. Достоверность различий между группами оценивали с помощью параметрического t-критерия Стьюдента для независимых выборок и непараметрического критерия U-Манна-Уитни. Статистическая достоверность присваивалась при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Практически здоровые лица по-разному реагируют на кратковременное общее охлаждение: увеличением или снижением активности апоптоза лимфоцитов. У $51,35 \pm 1,93\%$ обследуемых людей отмечается увеличение в 2 раза уровня апоптоза лимфоцитов. В относительном медианном выражении рост данных клеток составил с 3,3 (2,9–4,6) до 6,9 (4,7–7,6)%, $p = 0,0011$; в абсолютном — с 0,05 (0,04–0,06) до $0,1 (0,08–0,13) \times 10^9$ кл/л. У $21,62 \pm 1,25\%$ обследуемых лиц в динамике холодного воздействия регистрировалось сокращение активности программируемой клеточной гибели в 2 и более раз; $p = 0,003$; в абсолютном выражении с 0,19 (0,11–0,23) до $0,06 (0,04–0,13) \times 10^9$ кл/л. У $27,03 \pm 1,39\%$ лиц отсутствовали изменения в активности апоптоза лимфоцитов. Группы были практически равноценны по возрасту $29,8 \pm 2,5$ и $26,2 \pm 1,5$ года и полу (65–70% женщин и 30–35% мужчин).

У людей с увеличением в крови уровня апоптотических клеток AnV+/PI- после холодного воздействия не установлено статистически значимых различий в общем содержании лимфоцитов $1,68 \pm 0,17$ и $1,71 \pm 0,18 \times 10^9$ кл/л, $p = 0,036$, однако снижается чис-

ло клеток, подвергнутых некрозу, AnV+/PI+ с 0,009 (0,008–0,012) до 0,006 (0,005–0,01)×10⁹ кл/л (в относительном выражении с 0,57 (0,42–0,66) до 0,41 (0,3–0,56)%), p<0,05. Стабильными остаются концентрации следующих фенотипов лимфоцитов — CD8+, CD19+, CD25+, CD71+, HLADR+, CD54+, CD56+ (рис. 1). Однако установлено снижение уровня клеток CD3+ с 0,55±0,06 до 0,39±0,04×10⁹ кл/л, p=0,011; и клеток CD4+ с 0,46±0,05 до 0,30±0,04×10⁹ кл/л, p=0,025, с дефицитом содержания последних у 69,23±4,36% обследуемых лиц данной группы.

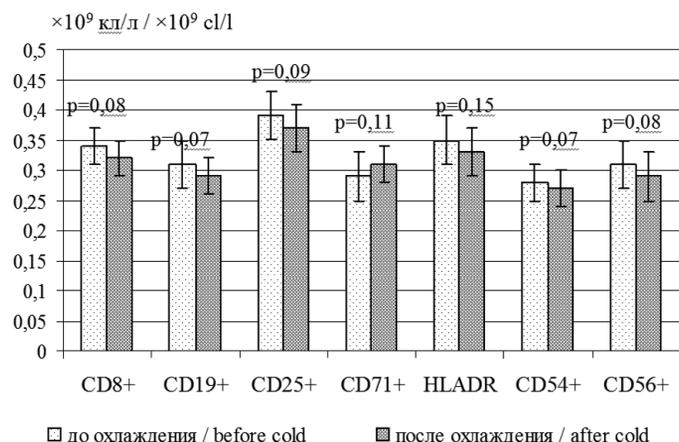


Рисунок 1. Содержание фенотипов лимфоцитов до и после кратковременного общего охлаждения в периферической крови людей с увеличением уровня апоптотических клеток AnV+/PI–

Figure 1. The maintenance of phenotypes lymphocytes before short-term general cooling in peripheral blood of people with increase in level the apoptosis cells AnV+/PI–

Можно полагать, что программируемой гибели после холодной экспозиции подвергаются в основном зрелые лимфоциты, преимущественно Т-хелперы. Из литературных источников известно, что при антигенной стимуляции Т-лимфоцитов периферической крови онкологических больных на поверхности клеток снижается локализация CD3-ζ вследствие FasL-индуцируемого апоптоза [12, 13]. Сокращение локализации CD3-ζ коррелировало с уменьшением пролиферативной активности лимфоцитов и снижением ими продукции IFN-γ, IL-2 и IL-4 как по уровню внутриклеточного содержания, так и в выражении мРНК цитокинов [14]. В нашем исследовании уровень пролиферации лимфоцитов, установленный по числу клеток с рецептором к IL-2 и трансферрину, значительным образом не меняется, также как и уровень активизации и дифференцировки лимфоцитов в направлении цитотоксичности. В структуре лимфоцитограммы не выявлено статистически значимых различий по содержанию малых, средних и больших форм: соответственно 0,99±0,11 и 1,05±0,12; 0,52±0,05 и 0,53±0,06; 0,15±0,02 и 0,13±0,02×10⁹ кл/л, p>0,05. Это может свидетельствовать о сохранении стабильности гемодинамики у данной категории обследуемых лиц.

Цитокиновый профиль испытуемых людей после холодного воздействия характеризуется отсутствием изменений со стороны TNF-α, IL-1β, IL-6 и IL-10 (табл. 1).

Таблица 1
Концентрация цитокинов в крови до и после кратковременного общего охлаждения
Table 1
Concentration of cytokines in blood before short-term general cooling

Цитокины / cytokines, пг/мл (pg/ml)	У лиц с повышением в крови уровня апоптотических лимфоцитов AnV+/PI– / Persons with increase in blood of level the apoptosis lymphocytes AnV+/PI–		У лиц с сокращением в крови уровня апоптотических лимфоцитов AnV+/PI– / Persons with reduction in blood of level the apoptosis lymphocytes AnV+/PI–	
	до / before (1)	после / after (2)	до / before (3)	после / after (4)
IL-1β	1,6 (1,5-2,5)	2,3 (2,1-6,3) *1-2	2,2 (2,1-6,8)	2,3 (2,1-2,6) *3-4
IL-6	4,8 (4,5-5,1)	4,8 (4,6-5,2) *1-2	5,2 (5,1-7,2)	4,9 (4,6-5,2) *3-4
IL-10	1,79 (0,83-1,95)	0,79 (0,78-0,89) *1-2	0,88 (0,81-1,02)	0,76 (0,68-1,02) *3-4
TNF-α	12,3 (11,3-14,1)	11,4 (11,2-12,8) *1-2	16,1 (13,6-16,8)	14,5 (10,2-15,5) *3-4

Примечание: *p<0,05

Note: *p<0,05

Вероятно, инициация программируемой гибели лимфоцитов осуществляется внутренним митохондриальным путем, так как в ситуации повышения в крови уровня апоптотических клеток AnV+/PI– не меняется концентрация цитокинов. Внутренний путь апоптоза управляется протеинами семейства bcl-2 и

включается при клеточном стрессе (повышение температуры, повреждение окислителями, тяжелыми металлами, химическими токсинами и т.д.). Протеины этого семейства способствуют нарушению проницаемости митохондриальной мембраны и высвобождению различных соединений: прокаспазы-2, -3, -9, ци-

тохрома с, AIF (apoptosis inducing factor). Оказавшись в цитоплазме клетки цитохром с активирует фактор АРАФ-1, а образовавшийся комплекс запускает процессинг каспазы-9 [15]. Последняя, в свою очередь, по цепочке задействует каспазу-3 путем протеолитического расщепления прокаспазы [16, 17]. Таким образом, реализуется митохондриальная индукторная стадия апоптоза, она переходит в эффекторную стадию и стадию деградации, которые являются единичными для всех вариантов программируемой гибели.

У лиц с сокращением в крови уровня апоптотических лимфоцитов AnV+/PI- после однократного холодного воздействия установлено падение общего числа лимфоцитов с $2,29 \pm 0,25$ до $1,77 \pm 0,21 \times 10^9$ кл/л, но растет показатель некротизированных клеток AnV+/PI+ с $0,009$ ($0,006-0,013$) до $0,016$ ($0,015-0,017$) $\times 10^9$ кл/л (в относительном выражении с $0,73$ ($0,66-0,98$) до $0,43$ ($0,36-0,46$)%), $p < 0,05$. Снижается содержание фактически всех изучаемых в работе фенотипов лимфоцитов (рис. 2), за исключением CD56+, уровень которого не меняется: $0,33 \pm 0,04$ и $0,32 \pm 0,04 \times 10^9$ кл/л, $p = 0,046$.

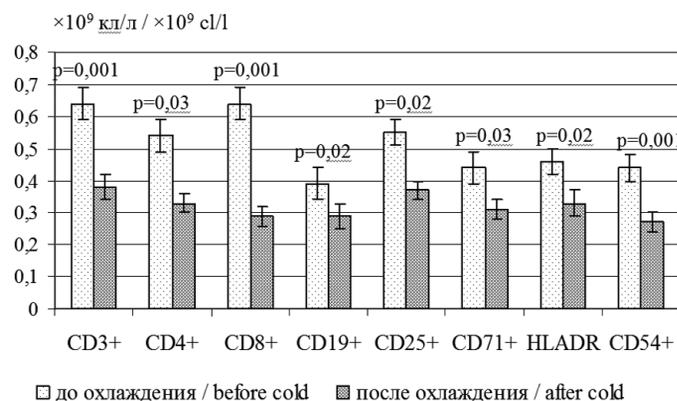


Рисунок 2. Содержание фенотипов лимфоцитов до и после кратковременного общего охлаждения в периферической крови людей с сокращением уровня апоптотических клеток AnV+/PI-

Figure 2. The maintenance of phenotypes lymphocytes before short-term general cooling in peripheral blood of people with reduction of level the apoptosis cells AnV+/PI-

Можно заключить, что ингибция апоптоза лимфоцитов сочетается с общим сокращением циркулирующих лимфоцитов за счет падения числа активированных, пролиферирующих и дифференцированных клеток. В структуре лимфоцитограммы это отражается уменьшением количества средних лимфоцитов с $0,95 \pm 0,08$ до $0,55 \pm 0,06 \times 10^9$ кл/л, $p = 0,003$. В качестве заместительной реакции усиливается интенсивность некроза лимфоцитов. Известно, что некроз наступает при грубых, не совместимых с жизнью нарушениях целостности плазматической мембраны клетки и

приводит к выделению во внешнюю среду различных токсичных реактивных метаболитов, в нормальных условиях локально отграниченных безопасным образом. Происходит деградация органелл, вакуолизация и набухание клетки, конденсация молекул ДНК. Биохимически некроз проявляется выделением в межклеточную среду белков HMGB1, стрессиндуцированных цитоплазматических белков-шаперонов (gp96, HSP10, HSP60, HSP70, HSP90), фрагментов нуклеиновых кислот (РНК, ДНК), калгранулинов, формилпептидов митохондрий [18]. В нашем исследовании под воздействием общего охлаждения увеличивается потребность клеток в дополнительном количестве тепловой энергии. Апоптоз замещается некрозом, который не требует расходов энергетических ресурсов [19, 20]. В этих условиях риск неблагоприятных эффектов некроза как физиологической реакции становится выше. При нарушении механизмов контроля со стороны фагоцитирующих макрофагов и нейтрофилов данная некротическая реакция может спровоцировать развитие воспалительных процессов.

Заключение

Таким образом, после кратковременного общего охлаждения у $51,35 \pm 1,93\%$ обследуемых людей выявлена активизация митохондриального апоптоза зрелых лимфоцитов, преимущественно Т-хелперов. Фоном для этого является более высокое содержание в крови IL-10 при низких концентрациях IL-1 β . Другими словами, организм человека отвечает на кратковременное общее охлаждение повышением активности апоптоза на фоне низкой пролиферативной реакции. У $21,62 \pm 1,25\%$ обследованных лиц установлено снижение программируемой гибели лимфоцитов после холодного воздействия, что можно рассматривать как негативную реакцию наряду с повышением интенсивности некроза, сокращением общего уровня пролиферации, активизации и дифференцировки лимфоцитов. Замена апоптоза некрозом, не требующим дополнительного энергетического ресурса в условиях его дефицита или недостаточности, вполне оправдано, о чем свидетельствуют низкие уровни пролиферации и инициирующих её цитокинов. В этой ситуации риск некроза становится выше, что подтверждается возможностью формирования Т-хелперного иммунодефицита, в том числе транзиторного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беседин И.М. Моделирующий эффект температурных воздействий слабой интенсивности на психонервноиммуноэндокринную систему теплокровного организма / И.М. Беседин, А.С. Бажин, В.П. Мельников // Вестник Тюменского государственного университета. – 2016. – Т. 2, № 2. – С. 144-159. DOI: 10.21684/2411-7927-2016-2-2-144-159
2. Калёнова Л.Ф. Влияние кратковременных локальных тепловых и холодовых аппликаций на область грудной клетки на иммунофизиологические параметры организма в эксперименте / Л.Ф. Калёнова, М.А. Новикова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – Т. 154, № 12. – С. 737-740.
3. Tanizaki Y. Hematopoietic capacity in the fatty marrow of *X. Laevis* under the low-temperature condition / Y. Tanizaki, T. Aiso, Y. Mochizuki, et al. // Blood. – 2016. – Vol. 128. – P. 5050.
4. Maekawa S. Splenomegaly with increased erythroblast numbers during erythropoietic stress caused by ambient low-temperature in mice / S. Maekawa, H. Iemura, H. Miyazaki, et al. // Blood. – 2009. – Vol. 114. – P. 4602.
5. Чугуй Е.В. Иммунологические аспекты криотерапевтического воздействия в комплексном лечении врожденной косолапости у детей первого года жизни / Е.В. Чугуй, Д.Д. Мельник, Е.Н. Титова // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – №4. – С. 79-84.
6. Панин Л.Е. Актуальные проблемы арктической медицины / Панин Л.Е. // Наука в России. – 2013. – № 6. – С. 20-26.
7. Добродеева Л.К. Иммунологическое районирование. – Сыктывкар, 2001. – 112 с.
8. Деряпа Н.Р., Рябинин И.Ф. Адаптация человека в полярных районах земли. – Л.: Медицина, 1977. – 296 с.
9. Панин Л.Е. Энергетические аспекты адаптации. – Л.: Медицина, 1978. – 192 с.
10. Леванюк А.И. Состояние иммунной системы у медицинских работников лечебно-профилактических учреждений Европейского севера России (г. Архангельск) и Кольского севера (пос. Ревда) / А.И. Леванюк, Е.В. Сергеева, В.А. Штаборов // Экология человека. – 2016. – № 11. – С. 12-17.
11. Евсеева И.В. Показатели иммунного статуса в двух коренных этнических группах Севера / И.В. Евсеева // Экология человека. – 2010. – № 10. – С. 37-41.
12. Rabinowich H. Expression and activity of signaling molecules in T lymphocytes obtained from patients with metastatic melanoma before and after interleukin 2 therapy / H. Rabinowich, M. Banks, T.E. Reichert, et al. // Clin. Cancer Res. – 1996. – Vol. 2. – P. 1263-1274.
13. Taylor D.D. T-Cell apoptosis and suppression of T-cell receptor/CD3- ζ by Fas ligand-containing membrane vesicles shed from ovarian tumors / D.D. Taylor, C.G. Taylor, K.S. Lyons, et al. // Clin. Cancer Res. – 2003. – Vol. 9, N 14. – P. 113-119.

REFERENCES

1. Besedin I.M., Bazhin A.S., Mel'nikov V.P. The modeling effect of temperature impacts of weak intensity on the mentalnerveimmunoendocrine system of a warm-blooded organism Vestnik Tjumenskogo gosudarstvennogo universiteta = Bulletin of the Tyumen state university. 2016. No. 2, pp. 144–159, (In Russ.). DOI: 10.21684/2411-7927-2016-2-2-144-159.
2. Kaljonova L.F., Novikova M.A. Influence short-term local thermal and cold of appliques on area of a thorax on immunophysiological parameters of an organism in an experiment. Bulletin of experimental biology and medicine = Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny. 2012. No. 12. pp. 737–740, (In Russ.).
3. Tanizaki Y., Aiso T., Mochizuki Y.; et al. Hematopoietic capacity in the fatty marrow of *X. Laevis* under the low-temperature condition. Blood. 2016. Vol. 128. p. 5050.
4. Maekawa S., Iemura H., Miyazaki H.; et al. Splenomegaly with increased erythroblast numbers during erythropoietic stress caused by ambient low-temperature in mice. Blood. 2009. Vol. 114. p. 4602.
5. Chuguj E.V., Mel'nik D.D., Titova E.N. Immunological aspects of cryotherapeutic influence in complex treatment of a congenital clubfoot at children of the first year of life. Siberian medical journal = Sibirskij medicinskij zhurnal. 2009. No. 4. pp. 79–84, (In Russ.).
6. Panin L.E. Current problems of the Arctic medicine. Science in Russia = Nauka v Rossii. 2013. No. 6. pp. 20–26, (In Russ.).
7. Dobrodeeva L.K. Immunological division into districts. Syktyvkar, 2001. 112 s, (In Russ.).
8. Derjapa N.R., Rjabinin I.F. Adaptation of the person in polar areas of the earth. L.: Medicina, 1977. 296 p., (In Russ.).
9. Panin L.E. Energy aspects of adaptation. L.: Medicina, 1978. 192 p., (In Russ.).
10. Levanjuk A.I., Sergeeva E.V., Shtaborov V.A. Condition of immune system at health workers of treatment and prevention facilities of the European North of Russia (Arkhangelsk) and the Kola North (settlement of Revda). Ecology of the person = Jekologija cheloveka. 2016. No. 11. pp. 12–17, (In Russ.).
11. Evseeva I.V. Indicators of the immune status in two radical ethnic groups of the North. Ecology of the person = Jekologija cheloveka. 2010. No. 10. pp. 37–41, (In Russ.).
12. Rabinowich H., Banks M., Reichert T.E.; et al. Expression and activity of signaling molecules in T lymphocytes obtained from patients with metastatic melanoma before and after interleukin 2 therapy. Clin Cancer Res. 1996. Vol. 2. pp. 1263–1274.
13. Taylor D.D., Taylor C.G., Lyons K.S.; et al. T-Cell Apoptosis and suppression of T-cell receptor/CD3- ζ by Fas ligand-containing membrane vesicles shed from ovarian tumors. Clin Cancer Res. 2003. Vol. 9 (14). pp.

14. Reichert T.E. Immune cells in the tumor microenvironment: mechanisms responsible for signaling and functional defects / T.E. Reichert, H. Rabinowich, J.T. Johnson, et al. // *J. Immunother.* – 1998. – Vol. 21. – P. 295-306.
15. Jansen O. Regulation of activation-induced cell death of mature T-lymphocyte population / O. Jansen, R. Sanzenbacher, D. Kabelitz // *Cell Tissue Res.* – 2000. – Vol. 301. – P. 85-99.
16. Li F. Cell-specific induction of apoptosis by microinjection of cytochrome c / F. Li, A. Srinivasan, Y. Wang, et al. // *J. Biol. Chem.* – 1997. – Vol. 262. – P. 30299-30305.
17. Suen D.F. Mitochondrial dynamics and apoptosis / D.F. Suen, K.L. Norris, R.J. Youle // *Genes Dev.* – 2008. – Vol. 22. – P. 1577-1590.
18. Потапнев М.П. Аутофагия, апоптоз, некроз клеток и иммунное распознавание своего и чужого / М. П. Потапнев // *Иммунология.* – 2014. – № 2. – С. 95-102.
19. Tsujimoto Y. Apoptosis and necrosis: intracellular ATP level as a determinant for cell death modes / Y. Tsujimoto // *Cell Death Differ.* – 1997 – Vol. 4. – P. 429-434. DOI: 10.1038/sj.cdd.4400262
20. Eguchi Y. Intracellular ATP levels determine cell death fate by apoptosis or necrosis / Y. Eguchi, S. Shimizu, Y. Tsujimoto // *Cancer Res.* – 1997. – Vol. 57. – P. 1835-1840.
- 113–119.
14. Reichert T.E., Rabinowich H., Johnson J.T.; et al. Immune cells in the tumor microenvironment: mechanisms responsible for signaling and functional defects. *J. Immunother.* 1998. Vol. 21. pp. 295–306.
15. Jansen O., Sanzenbacher R., Kabelitz D. Regulation of activation-induced cell death of mature T-lymphocyte population. *Cell Tissue Res.* 2000. Vol. 301. pp. 85–99.
16. Li F., Srinivasan A., Wang Y.; et al. Cell-specific induction of apoptosis by microinjection of cytochrome c. *J Biol Chem.* 1997. Vol. 262. pp. 30299–30305.
17. Suen D.F., Norris K.L., Youle R.J. Mitochondrial dynamics and apoptosis. *Genes Dev.* 2008. Vol. 22. pp. 1577–1590.
18. Potapnev M.P. Autophagy, apoptosis, necrosis of cells and immune recognition personal and others. *Immunology = Immunologija.* 2014. No. 2. pp. 95–102, (In Russ.).
19. Tsujimoto Y. Apoptosis and necrosis: intracellular ATP level as a determinant for cell death modes. *Cell Death Differ.* 1997. Vol. 4. pp. 429–434. DOI: 10.1038/sj.cdd.4400262.
20. Eguchi Y., Shimizu S., Tsujimoto Y. Intracellular ATP levels determine cell death fate by apoptosis or necrosis. *Cancer Res.* 1997. Vol. 57. pp. 1835–1840.

Автор

Ставинская Ольга Александровна

Кандидат биологических наук, старший научный сотрудник

ifpa-olga@mail.ru

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

Российская Федерация, 163000, г. Архангельск, пр. Ломоносова, 249

Author

Olga A. Stavinskaya

Cand. Sci. (Biol.), Senior Scientific Researcher

ifpa-olga@mail.ru

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

Russian Federation, 163000, Arhangel'sk, Lomonosova Ave., 249