

УДК [616.155.394.5+612.017](98)

*С.Н. Балашова, Л.К. Добродеева***ВЛИЯНИЕ НЕЙТРОПЕНИИ НА СОСТОЯНИЕ ИММУННОГО СТАТУСА
У ЛИЦ, РАБОТАЮЩИХ НА АРХИПЕЛАГЕ ШПИЦБЕРГЕН**

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова Российской академии наук,
Институт физиологии природных адаптаций,
г. Архангельск, Российская Федерация

*S.N. Balashova, L.K. Dobrodeeva***INFLUENCE OF NEUTROPENIA ON THE STATE OF THE IMMUNE STATUS
IN PERSONS WORKING ON THE SVALBARD ARCHIPELAGO**

N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research, Arkhangelsk, Russian Federation

Резюме. *Цель исследования* — определить этиологические факторы нейтропении и ее влияние на иммунные реакции людей, проживающих на арктических территориях. *Материалы и методы.* Проведено изучение показателей периферической венозной крови у 75 жителей поселка Баренцбург архипелага Шпицберген. Методом иммуноферментного анализа на автоматическом анализаторе «Evolis» (Bio-RAD, Франция) определяли концентрации IL-1 β , TNF- α , IL-6 («Bender Medsystems», Австрия). *Результаты.* Адаптация человека в неблагоприятных климатических условиях на архипелаге Шпицберген ассоциирована с увеличением миграции клеток крови в ткани, что может проявиться транзиторной нейтропенией, моноцитопенией, лимфопенией и риском формирования экологически зависимого иммунодефицита. На фоне нейтропении снижается содержание моноцитов, активированных Т-клеток с рецептором к трансферрину (CD71+), и клеток, способных к пролиферации CD10+; ниже концентрация провоспалительного цитокина IL-1 β . *Заключение.* Северные нейтропении, вероятно, формируются в результате влияния нескольких реакций, среди которых могут быть аутоиммунные и перераспределительные. Взаимосвязь нейтропении с моноцитопенией и лимфопенией возможна под влиянием комплекса биологически активных компонентов, секретлируемых филогенетически ранними нейтрофилами, на клетки крови более позднего происхождения.

Ключевые слова: нейтропения, иммунный статус, цитокины, архипелаг Шпицберген

Abstract. *Aim.* To determine the etiological factors of neutropenia and its effect on the immune responses of people living in the Arctic territories. *Materials and methods.* The study of peripheral venous blood parameters in 75 residents of the Barentsburg of the Svalbard archipelago. The concentrations of IL-1 β , TNF- α , IL-6 (Bender Medsystems, Austria) were determined by enzyme immunoassay on an automated analyzer “Evolis” (Bio-RAD, France). *Results.* Adaptation of a person in adverse climatic conditions in the Svalbard archipelago is associated with an increase in the migration of blood cells into the tissue, which can manifest itself as transient neutropenia, monocytopenia, lymphopenia and the risk of environmentally dependent immunodeficiency. On the background of neutropenia, the content of monocytes activated by T-cells with transferrin receptor (CD71+) and cells capable of proliferating CD10+ decreases; lower concentration of pro-inflammatory cytokine IL-1 β . *Conclusion.* Northern neutropenias are likely to be formed as a result of the influence of several reactions, among which may be autoimmune and redistributive. The relationship of neutropenia with monocytopenia and lymphopenia is possible under the influence of a complex of biologically active components secreted by phylogenetic early neutrophils on blood cells of later origin.

Keywords: neutropenia, immune status, cytokines, Svalbard archipelago

Конфликт интересов отсутствует.
Контактная информация автора, ответственного за переписку:
Балашова Светлана Николаевна
ifpa-svetlana@mail.ru
Дата поступления 15.04.2019.

There is no conflict of interest.
Contact details of the corresponding author:
Svetlana N. Balashova
ifpa-svetlana@mail.ru
Received 15.04.2019.

Образец цитирования:

Балашова С.Н., Добродеева Л.К. Влияние нейтропении на состояние иммунного статуса у лиц, работающих на архипелаге Шпицберген. Вестник уральской медицинской академической науки. 2019, Том 16, №2, с. 71–77, DOI: 10.22138/2500-0918-2019-16-2-71-77

For citation:

Balashova S.N., Dobrodeeva L.K. Influence of neutropenia on the state of the immune status in persons working on the Svalbard Archipelago. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2019, Vol. 16, no. 2, pp. 71–77. DOI: 10.22138/2500-0918-2019-16-2-71-77 (In Russ)

Введение

Нейтрофильные гранулоциты мигрируют к очагу патологии на самых ранних стадиях болезни, впрочем, как и при любом другом патологическом процессе, нейтрофильные гранулоциты первыми появляются в очаге неблагополучия [1, 2, 3]. Сегодня нейтрофильные лейкоциты считаются клетками иммунной системы, участвующими в реализации и регуляции реакций врожденного и адаптивного иммунитета [3, 4]. В эволюционном плане нейтрофилы являются более ранними клетками, обеспечивающими защитные функции и, следовательно, они могут оказывать влияние на более поздние в эволюционном плане реакции [5, 6]. Нейтрофилы обладают внутрифагосомальной и экстрацеллюлярной дегрануляцией, могут регулировать процессы превентивного воспаления и иммунного ответа на аутокринном и паракринном уровнях [7, 8].

Нейтропенические состояния с различной этиологией, патогенезом и клиникой объединяет один общий признак — низкое содержание в крови нейтрофильных гранулоцитов. Нейтропения диагностируется при содержании нейтрофилов ниже $2,0 \times 10^9$ кл/л [9]. Хотя этиология нейтропенических состояний чрезвычайно разнообразна, исследователи выделяют три типа нейтропений: обусловленные уменьшением продукции нейтрофилов в костном мозге или нарушением выхода зрелых клеток в кровь; нейтропении, связанные с повышенной деструкцией нейтрофилов на периферии, и перераспределительные нейтропении в сосудистом русле, когда наблюдается переход гранулоцитов из пула циркулирующих в пул маргинальных нейтрофилов или в ткани [10]. Нейтропенические состояния широко распространены на Севере (9–17 %) среди взрослых людей трудоспособного возраста, с увеличением частоты регистрации в период полярной ночи и к концу вахтового периода до 21 % у приезжих [11].

В литературе имеются единичные сведения о нейтропении у людей, проживающих в экологически неблагоприятных условиях [12]; неизвестны этиологические факторы нейтропении и ее влияние на иммунные реакции практически здоровых людей, проживающих на арктических территориях, что и явилось целью данного исследования.

Материал и методы исследования

Обследовали жителей поселка Баренцбург арх. Шпицберген, 46 женщин и 29 мужчин, в возрасте от 20

до 60 лет, в период полярного дня (июль-август 2017 года). Все исследования проводили с согласия волонтеров и в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований (2000).

Комплекс иммунологического исследования включал изучение гемограммы, фагоцитарной активности нейтрофильных лейкоцитов периферической крови. Количество и соотношение клеток гемограммы, нейтрограмму (по методу Й. Тодорова, 1968), лимфоцитогамму (по методу И.А. Кассирского, 1970), моноцитогамму (по методу О.Н. Григоровой, 1956) подсчитывали в мазках крови, окрашенных по методу Романовского-Гимза; выделение мононуклеаров из периферической крови проводили по методу А. Воупп (1976). Фагоцитарную активность нейтрофилов изучали после инкубации 100 мкл цитратной крови и равного количества реактива с латексом производства «Реакомплекс» при температуре 37°C в течение 30 минут. Изучены фенотипы лимфоцитов периферической крови (CD3+, CD4+, CD8+, CD10+, CD19+, CD23+, CD71+, CD95+) методом непрямой иммунопероксидазной реакции (реактивы ООО «Сорбент», г. Москва). Содержание цитокинов IL-1 β , TNF- α , IL-6 («Bender Medsystems», Австрия) определяли методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Evolis» фирмы «Bio-RAD» (Германия).

Анализ результатов обследования проводили в зависимости от уровня содержания нейтрофилов в венозной периферической крови. Группы сравнения представлены лицами с нейтропенией и с физиологическим уровнем содержания нейтрофилов. Полученные результаты статистически обработаны с применением пакета компьютерной программы Statistica 10.0 («StatSoft», США) с определением средних величин и представлены как средняя арифметическая \pm ошибка средней ($M \pm m$), достоверность различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Результаты непараметрических методов обработки представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей. Статистическая значимость различий определялась с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости (p) в работе принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

У жителей поселка Баренцбург арх. Шпицберген в 34,67 % случаев в летний период регистрировали нейтропению, причем у женщин процент низкого содержания нейтрофильных гранулоцитов гораздо выше, чем у мужчин (45,65 % против 17,24 %). Дефицит активных фагоцитов составил лишь 13,33 %, который в 13,04 % случаев совпадает с очень низким содержанием данных клеток, что, вероятно, является компенсаторной реакцией высокой частоты регистрации нейтропении.

Представляло интерес выяснить влияние нейтропении на состояние иммунного статуса у практически здоровых людей, проживающих на архипелаге. Как видно из представленных данных (таблица), нейтропения сопровождается снижением содержания в крови палочкоядерных нейтрофильных гранулоцитов, а частота выявления сдвига влево на фоне нейтропении значительно ниже (соответственно 11,54 и 20,41 %). В составе сегментограммы падают концентрации всех клеток, преимущественно с 2-4 сегментами ядра. Фактически не изменяется содержание старых нейтрофилов с 5 и более ядрами. Апоптозу подвергаются дифференцированные, старые клетки, которыми являются нейтрофилов с 5 и более сегментами ядра [13]. Таким образом, апоптоз нейтрофилов, вероятно, не играет значимую роль в формировании нейтропении у жителей высоких широт.

Известно, что нейтрофилов, являясь наиболее ранними эффекторными клетками, выделяют все известные цитокины и способны модулировать функциональную активность моноцитов и лимфоцитов [14, 15]. Содержание моноцитов при нейтропении ниже в 2 раза преимущественно за счет функционально активных моноцитов и в меньшей степени полиморфноядерных клеток, а частота регистрации моноцитопении гораздо выше (соответственно 46,15 и 20,41 %). Нейтропения ассоциирована и со снижением содержания в периферической крови лимфоцитов, преимущественно средних форм. Частота выявления лимфопении у обследованных при низком содержании нейтрофильных гранулоцитов несколько выше (соответственно 23,08 и 16,33 %). Влияние нейтрофилов на общее содержание лимфоцитов в периферической крови возможно посредством ростовых факторов, простагландинов, вазомоторных аминов и активизации системы комплемента [16, 17].

Практически у всех жителей пос. Баренцбург регистрировали дефицит зрелых Т-лимфоцитов (92,00 %). Особенно высока частота регистрации дефицита лимфоцитов с рецептором к трансферрину (CD71+) и клеток, меченных к программируемой гибели (CD95+) — 88,00 и 89,33 %. Несколько реже обнаружен дефицит в крови Т-хелперов (CD4+) — 44 %. На фоне нейтропении снижается содержание активированных Т-клеток с рецептором к трансферрину (CD71+) и клеток, спо-

собных к пролиферации CD10+. Известно, что повышение экспрессии гена CD10 характерно для молодых активированных клеток, что обеспечивает их способность отвечать на множество воспалительных пептидов [18]. Снижение содержания фенотипа CD10+ ассоциировано не только с дефицитом содержания нейтрофильных гранулоцитов в крови, но и резким снижением эффективности их противоопухолевой цитотоксической активности [19].

Таблица
Сравнительное содержание лейкоцитов периферической венозной крови при нейтропении и физиологическом уровне содержания нейтрофилов (M±m)
Table
Comparative content of peripheral venous blood leukocytes in neutropenia and physiological level of neutrophil content (M±m)

Клетки/Cells, 10 ⁹ кл/л/cell/l	Нейтрофилов/Neutrophils	
	1,59±0,05***	2,98±0,11
Лейкоциты/Leukocytes	3,77±0,17***	5,72±0,20
Сегментоядерные нейтрофилов/ Segmented Neutrophils	1,43±0,05***	2,75±0,10
Палочкоядерные нейтрофилов/ Stabbed Neutrophils	0,16±0,02*	0,22±0,02
Два сегмента ядра/Two segment core	0,39±0,04***	0,77±0,05
Три сегмента ядра/Three segment core	0,62±0,03***	1,19±0,06
Четыре сегмента ядра/ four segment core	0,36±0,04***	0,71±0,05
Пять и > сегментов ядра/five or more segments of the core	0,06±0,01	0,09±0,02
Моноциты (общее содержание)/ Monocytes (total)	0,14±0,02**	0,26±0,02
Промоноциты/Promonocytes	0,01±0,00	0,02±0,01
Моноциты/Monocytes	0,07±0,01**	0,16±0,02
Полиморфноядерные моноциты/ Polymorphonuclear monocytes	0,06±0,02	0,09±0,01
Эозинофилов/Eosinophils	0,11±0,02	0,18±0,02
Лимфоциты/Lymphocytes	1,93±0,12*	2,28±0,12
Малые лимфоциты/Small lymphocytes	1,04±0,11	1,19±0,10
Средние лимфоциты/Middle lymphocytes	0,57±0,06*	0,76±0,06
Большие лимфоциты/Large lymphocytes	0,32±0,06	0,34±0,04
CD3+	0,53±0,04	0,62±0,03
CD4+	0,44±0,04	0,47±0,03
CD8+	0,33±0,03	0,38±0,02
CD10+	0,35±0,02*	0,47±0,02
CD71+	0,23±0,02*	0,32±0,01
CD19+	0,36±0,04	0,45±0,04
CD23+	0,35±0,04	0,38±0,04
CD95+	0,27±0,02	0,36±0,02

Примечания/Notes: * — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001

По существу, нейтрофилы выполняют 2 основные функции — фагоцитоз и секреция биологически активных веществ; клетки с повышенной фагоцитарной функцией менее активно секретируют биологически активные субстанции [20]. В нашем случае фагоцитарная активность циркулирующих нейтрофилов при нейтропении и физиологическом уровне содержания их в крови фактически одинакова ($71,70 \pm 4,48$ и $68,00 \pm 2,82$ %), однако интенсивность фагоцитоза по фагоцитарному числу выше ($10,26 \pm 1,84$ и $7,68 \pm 1,08$ ед/кл), как и частота выявления повышенных его значений (соответственно 43,48 и 22,22 %). При нейтропении ниже концентрация провоспалительного цитокина IL-1 β : 2,21(2,06;15,85) против 7,06(1,08;19,17) пг/мл без изменения со стороны TNF- α и IL-6 ($14,25 \pm 1,32$, $5,35 \pm 0,52$ пг/мл против $13,75 \pm 0,76$, $5,42 \pm 0,37$ пг/мл). В литературе имеются сведения о том, что IL-1 β обуславливает выход нейтрофилов из сосудистого и костномозгового депо посредством индукции IL-1 секреции хемокинов — CXCL12, MIP-1, RANTES, MCP-3 и молекул адгезии — CAM-1, E-selectin, ICAM-1 субстанции [21, 22]. Однако эти сведения касаются этапа экстравазации – выхода нейтрофилов из сосуда в ткани, совпадающему с повышением активности секреции нейтрофилами хемокинов и экспрессии рецептора для IL-1. Вероятно, под влиянием комплекса постоянно воздействующих неблагоприятных климатических факторов повышается потребность деятельности фагоцитов, что обуславливает более значительный переход клеток в ткани. В таком случае, низкое содержание нейтрофильных гранулоцитов в крови фактически свидетельствует о сокращении резерва регуляции постоянства циркулирующего пула лейкоцитов за счет депо. Известно, что основным депо нейтрофилов является капиллярная сеть легких; легкие обладают почти неограниченной депонирующей способностью, причем депонируются там преимущественно активные гранулоциты [23].

На наш взгляд, северный вариант нейтропении обусловлен активизацией миграционных процессов нейтрофилов в ткани, т.е. повышением потребности в тканевой деятельности этих клеток. Сигналом для активизации миграционных процессов в физиологических условиях могут быть фактически любые признаки тканевого неблагополучия, которые распространены на севере (изменение кислотно-щелочного баланса, тканевая гипоксия, накопление продуктов метаболизма), требующие повышения активности аутофагии, фагоцитоза, микроциркуляции и системы протонуправляемых ионных каналов клеточной мембраны. Наличие нейтропении в данных обстоятельствах, вероятно, можно считать критерием напряжения механизмов сохранения постоянства внеклеточной среды [24].

Заключение

Итак, адаптация человека в неблагоприятных климатических условиях на архипелаге Шпицберген ассоциирована с увеличением миграции клеток крови в ткани, что может проявиться транзиторной нейтропенией, моноцитопенией, лимфопенией и риском формирования экологически зависимого иммунодефицита. Северные нейтропении, вероятно, формируются в результате влияния нескольких реакций, среди которых могут быть аутоиммунные и перераспределительные. Аутоиммунные реакции с увеличением содержания лейкоагглютининов мы наблюдали в периоды смены фотопериодики, аутоантитела к эластазе и катепсину G нейтрофилов — в период полярной ночи [25, 26]. Ранее нами было показано, что идентичные реакции у жителей арктических территорий ассоциированы с увеличением содержания в крови норадреналина и адреналина [27]. Изменение микроциркуляции нормализуется выходом клеток из депо и не влияет на процессы созревания клеток в костном мозге, о чем свидетельствует отсутствие сдвигов в сторону молодых форм. Взаимосвязь нейтропении с моноцитопенией и лимфопенией (соответственно в 46,15 и 23,08 %) мы объясняем возможностью влияния комплекса биологически активных компонентов, секретируемых филогенетически ранними нейтрофилами, на клетки крови более позднего происхождения.

Авторы выражают искреннюю благодарность доктору биологических наук, главному научному сотруднику Научно-исследовательского центра Медико-биологических проблем адаптации человека в Арктике Кольского научного центра Российской академии наук Белишевой Н.К. за организацию экспедиции на архипелаг Шпицберген и работу в экспедиционных условиях, а также большую методическую помощь; сотрудникам Института физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА РАН, принявшим участие в работе экспедиции: кандидату биологических наук, заведующей лабораторией регуляторных механизмов иммунитета Самодовой А.В., кандидату биологических наук, старшему научному сотруднику Штаборову В.А., старшему лаборанту Пашинской К.О.

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» (№ АААА-А17-117033010123-0).

ЛИТЕРАТУРА

1. Conssens L.M., Werb Z. Inflammatory cells and cancer: Think different. *J. Exp. Med.* 2001; 193: 23-6.
2. Di Carlo E., Forni G, Musiant P. Neutrophils is the antitumoral immune response. *Chem. Immunol. Allergy.* 2001; 83: 182-203.
3. Prestwich R.J., Errington F., Hatfield P. The immune system – is it relevant to cancer development, progression and treatment? *Clin. Oncol.* 2008; 20: 101-12.
4. Scapini P, Lapinet-Vera J.A., Gasperini S., Calzetti F., Bazzoni F., Cassatella M.A. The neutrophil as a cellular source of chemokines. *Immunol. Rev.* 2000; 177: 195-203.
5. Megiovanni A.M. Sanchez F., Robledo-Sarmiento M., Morel C., Gluckman J.C., Boudaly S. Polymorphonuclear neutrophils deliver activation signals and antigenic molecules to dendritic cells: a new link between leukocytes upstream of T lymphocytes. *J. Leukoc. Biol.* 2006; 79: 977-88.
6. Butcher S.K., Chahal H., Nayak L., Sinclair A.; Henriquez N. V., Sapey E. et al. Senescence in innate immune responses: reduced neutrophil phagocytic capacity and CD16 expression in elderly humans. *J. Leukoc. Biol.* 2001; 70: 881-86.
7. Nathan C. Neutrophils and immunity: challenges and opportunities. *Nat. Rev. Immunol.* 2006; 6: 173-82.
8. Yang D., Chen Q., Chertov O., Oppenheim J.J. Human neutrophil defensins selectively chemoattract naive T and immature dendritic cells. *J. Leukoc. Biol.* 2000; 68: 9-14.
9. Weverka J.L., Dale D.C. Colony-stimulating factor in patients with chronic neutropenia. *Blood.* 1974; 43: 861-67.
10. Алмазов В.А., Афанасьев Б.В., Зарицкий А.Ю., Шишков А.Л. Лейкопении. Л.: Медицина; 1981.
11. Добродеева Л.К. Иммунологическое районирование. Сыктывкар: Коми НЦ УрО РАН; 2001.
12. Смирнова А.Г., Колбай И.С., Образова А.Т., Нурғалиева Л.И., Нурлыбаева С.Г. Содержание иммунных факторов в крови у беременных женщин в зависимости от условий проживания. В кн.: Материалы 2-й международной конференции «Имунофизиология: естественный аутоиммунитет в норме и патологии». М.; 2008; 193-94.
13. Thelml H., Diem H., Haferlach T. Color Atlas of Hematology: Practical Microscopic and Clinical Diagnosis. Thieme; 2004.
14. Добродеева Л.К., Патракеева В.П. Влияние миграционных и пролиферативных процессов лимфоцитов на состояние иммунного фона человека, проживающего в условиях высоких широт. Екатеринбург: УрО РАН; 2018.
15. Cascao R., Rosario H.S., Fonseca J.E. Neutrophils: warriors and commanders in immune mediated inflammatory diseases. *Acta reumatol. port.* 2009; 34: 313-26.
16. Becker T.L. Henson P.M. In vitro studies of immunologically induced secretion of mediators from cells and related phenomena. *Adv. Immunol.* 1973; 17: 93-193.
17. Holden N.J., Williams J.M., Morgan M.D, Challa A., Gordon J.; Pepper R.J. et al. ANCA-stimulated neutrophils

REFERENCES

1. Conssens L.M., Werb Z. Inflammatory cells and cancer: Think different. *J. Exp. Med.* 2001. no 193. pp. 23-6.
2. Di Carlo E., Forni G, Musiant P. Neutrophils is the antitumoral immune response. *Chem. Immunol. Allergy.* 2001. no 83. pp. 182-203.
3. Prestwich R.J., Errington F., Hatfield P. The immune system – is it relevant to cancer development, progression and treatment? *Clin. Oncol.* 2008. no 20. pp. 101-12.
4. Scapini P, Lapinet-Vera J.A., Gasperini S., Calzetti F., Bazzoni F., Cassatella M.A. The neutrophil as a cellular source of chemokines. *Immunol Rev.* 2000. no 177. pp. 195-203.
5. Megiovanni A.M. Sanchez F., Robledo-Sarmiento M., Morel C., Gluckman J.C., Boudaly S. Polymorphonuclear neutrophils deliver activation signals and antigenic molecules to dendritic cells: a new link between leukocytes upstream of T lymphocytes. *J. Leukoc. Biol.* 2006. no 79. pp. 977-88.
6. Butcher S.K., Chahal H., Nayak L., Sinclair A.; Henriquez N. V., Sapey E. et al. Senescence in innate immune responses: reduced neutrophil phagocytic capacity and CD16 expression in elderly humans. *J. Leukoc. Biol.* 2001. no 70. pp. 881-86.
7. Nathan C. Neutrophils and immunity: challenges and opportunities. *Nat.Rev.Immunol.* 2006. no 6. pp.173-82.
8. Yang D., Chen Q., Chertov O., Oppenheim J.J. Human neutrophil defensins selectively chemoattract naive T and immature dendritic cells. *J. Leukoc. Biol.* 2000. no 68. pp. 9-14.
9. Weverka J.L., Dale D.C. Colony-stimulating factor in patients with chronic neutropenia. *Blood.* 1974. no. 43. pp. 861-67.
10. Almazov V.A., Afanasyev B.V., Zaritsky A.Yu., Shishkov A.L. Leukopenia [Leykopenii]. L.: Medicina; 1981, (In Russ)
11. Dobrodeeva L.K. Immunological zoning [Immunologicheskoe rajonirovanie]. Syktyvkar: Komi NTS UrO RAN; 2001, (In Russ)
12. Smirnova AG., Kolbaj I.S., Obrazova A.T., Nurgalieva L.I., Nurlybaeva S.G. The content of immune factors in the blood of pregnant women, depending on the living conditions. In: Materials of the 2nd International Conference “Immunophysiology: natural autoimmunity in health and disease”. M., 2008; 193-94, (In Russ)
13. Thelml H., Diem H., Haferlach T. Color Atlas of Hematology: Practical Microscopic and Clinical Diagnosis. Thieme; 2004.
14. Dobrodeeva L.K., Patrakeeva V.P. The impact of migration and proliferative processes of lymphocytes on the immune background of a person living in high latitudes [Vlijanie migracionnyh i proliferativnyh processov limfocitov na sostojanie immunnogo fona cheloveka, prozhivajushhego v uslovijah vysokih shirot]. Ekaterinburg: UrO RAN; 2018, (In Russ)
15. Cascao R., Rosario H.S., Fonseca J.E. Neutrophils: warriors and commanders in immune mediated

- release BlyS and promote B cell survival: a clinically relevant cellular process. *Ann. Rheum. Diseases.* 2011; 70: 2229-233.
18. Ship M.A., Stefano G.B., Switzer S.N. CD10(CALLA)/neutral endopeptidase modulates inflammatory peptide-induced changes in neutrophil morphology, migration, and adhesion proteins and is itself regulated by neutrophil activation. *Blood.* 1991; 78: 1834-841.
19. Hirashima M., Higuchi S., Sakamoto K., Nishiyama T. The ratio of neutrophils to lymphocytes and the phenotypes of neutrophils in patient with early gastric cancer. *Cancer. Res. Clin. Oncol.* 1997; 124 (6): 329-34.
20. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А., Ломатидзе Л.В., Евлевский А.А. Двойственная роль нейтрофильных гранулоцитов в реализации противоопухолевой защиты. *Иммунология.* 2012; 5: 281-87.
21. Arend W.P., Malyak M., Guthridge C.J., Gabay C. Interleukin-1 receptor antagonist: role in biology. *Ann. Rev. Immunol.* 1998; 16: 27-55.
22. Dinarello C.A. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood.* 1996; 87: 2095-147.
23. Braynsteiner H. *Physiologie und Physiopathologie der weissen Blutzellen.* Stuttgart; 1959.
24. Кассирский И.А., Денщикова Д.И. Физиологические нормы лейкоцитов и проблема leucopenia innocens. М.: Медицина; 1974.
25. Добродеева Л.К., Жилина Л.П. Иммунологическая реактивность, состояние здоровья населения Архангельской области. Екатеринбург: УрО РАН; 2004.
26. Сенькова Л.В. Физиологическая роль антинуклеарных, антифосфолипидных и каталитических аутоантител у лиц, проживающих на севере: Дисс. Архангельск, 2005.
27. Балашова С.Н. Механизм формирования нейтропении у жителей Арктического региона В кн.: Арктические исследования: от экстенсивного освоения к комплексному развитию: материалы I международной молодежной научно-практической конференции. Архангельск: САФУ; 2018; 1: 149-52.
- inflammatory diseases. *Acta reumatol. port.* 2009. no 34. pp. 313-26.
16. Becker T.L. Henson P.M. In vitro studies of immunologically induced secretion of mediators from cells and related phenomena. *Adv. Immunol.* 1973. no 17. pp. 93-193.
17. Holden N.J., Williams J.M., Morgan M.D, Challa A., Gordon J.; Pepper R.J. et al. ANCA-stimulated neutrophils release BlyS and promote B cell survival: a clinically relevant cellular process. *Ann. Rheum. Diseases.* 2011. no 70. pp. 2229-233.
18. Ship M.A., Stefano G.B., Switzer S.N. CD10(CALLA)/neutral endopeptidase modulates inflammatory peptide-induced changes in neutrophil morphology, migration, and adhesion proteins and is itself regulated by neutrophil activation. *Blood.* 1991. no 78. pp. 1834-841.
19. Hirashima M., Higuchi S., Sakamoto K., Nishiyama T. The ratio of neutrophils to lymphocytes and the phenotypes of neutrophils in patient with early gastric cancer. *Cancer. Res. Clin. Oncol.* 1997. no 124 (6). pp. 329-34.
20. Nesterova I.V., Kovaleva S.V., Chudilova G.A., Lomatidze L.V., Yevlevsky A.A. The dual role of neutrophilic granulocytes in the implementation of antitumor protection [Dvoystvennaya rol' neytrofil'nykh granulotsitov v realizatsii protivopukholevoy zashchity]. *Immunology [Immunologiya].* 2012. no 5. pp. 281-87, (In Russ)
21. Arend W.P., Malyak M., Guthridge C.J., Gabay C. Interleukin-1 receptor antagonist: role in biology. *Ann. Rev. Immunol.* 1998. no 16. pp. 27-55.
22. Dinarello C.A. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood.* 1996. no 87. pp. 2095-147.
23. Braynsteiner H. *Physiologie und Physiopathologie der weissen Blutzellen.* Stuttgart; 1959.
24. Kassirskij I.A., Denshnikova D.I. Physiological norms of leukocytes and the problem of leucopenia innocens [Fiziologicheskie normy lejkcitov i problema leucopenia innocens]. М.: Medicina; 1974, (In Russ)
25. Dobrodeeva L.K., Zhilina L.P. Immunological reactivity, health status of the population of the Arkhangelsk region [Immunologicheskaya reaktivnost', sostoyaniye zdorov'ya naseleniya Arkhangel'skoy oblasti]. Ekaterinburg: UrO RAN; 2004, (In Russ)
26. Sen'kova L.V. The physiological role of antinuclear, antiphospholipid and catalytic autoantibodies in individuals living in the north: diss. Arkhangelsk; 2005. 112 p., (In Russ)
27. Balashova S.N. The mechanism of the formation of neutropenia in the inhabitants of the Arctic region. In: *Arctic Studies: from extensive development to integrated development: materials of the I International Youth Scientific and Practical Conference.* Arkhangelsk: NArFU; 2018; 1: 149-52, (In Russ)

Авторы

Балашова Светлана Николаевна

Кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории регуляторных механизмов иммунитета Института физиологии природных адаптаций

ifpa-svetlana@mail.ru

Добродеева Лилия Константиновна

Доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, директор Института физиологии природных адаптаций

dobrodeevalk@mail.ru

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики им. акад. Н.П. Лаврова РАН

Российская Федерация, 163000, г. Архангельск, наб. Северной Двины, д. 23

Authors

Svetlana N. Balashova

Cand. Sci. (Biolog), Senior Researcher of the Laboratory of regulatory mechanisms of immunity of the Institute of Environmental Physiology

ifpa-svetlana@mail.ru

Liliya K. Dobrodeeva

Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Director of the Institute of Environmental Physiology

dobrodeevalk@mail.ru

N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research
Russian Federation, 163000, Arkhangelsk, nab. Northern Dvina, 23