

УДК [612.112+612.014.43](57.017.322)

В.П. Патракеева, В.А. Штаборов
**ВЛИЯНИЕ ФОНОВОЙ ЛИМФОПЕНИИ НА РЕАКЦИИ
СИСТЕМНОГО ИММУНИТЕТА
ПРИ КРАТКОВРЕМЕННОМ ОБЩЕМ ОХЛАЖДЕНИИ**

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

V.P. Patrakeeva, V.A. Schtaborov
**INFLUENCE OF BACKGROUND LYMPHOPOLIC
ON THE REACTIONS OF SYSTEMIC IMMUNITY
DURING SHORT-TERM TOTAL COOLING**

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

Резюме. Цель исследования — определить особенности формирования иммунных реакций в ответ на кратковременное общее охлаждение при лимфопении. **Материалы и методы.** Проведен комплекс иммунологического обследования 91 женщины, трудоспособного возраста, проживающих в г. Архангельске до и сразу после общего охлаждения в холодной камере (в течение 5 минут при -25°C). Определение показателей гемограммы проводили на гематологическом анализаторе XS-1000i. На лимфоцитах определяли маркеры зрелости, активизации, дифференцировки, апоптоза. В мазках, окрашенных по Романовскому-Гимзе, определяли моноцитогранулу, лимфоцитогранулу, нейтрогранулу. В плазме крови методом ИФА оценивали содержание катехоламинов (адреналин, норадреналин). **Результаты и их обсуждение.** Установлено, что для фонового иммунного статуса людей с лимфопенией характерно более низкое содержание моноцитов, без изменения их функциональной активности. Повышение концентрации АТФ в лимфоцитах при лимфопении свидетельствует о более высоком уровне потребности их энергообеспечения, что является, на наш взгляд, компенсаторной реакцией. В комплексе компенсаторных реакций участвуют изменения микроциркуляторного русла, о чем свидетельствует повышение содержания норадреналина. При лимфопении в ответ на общее охлаждение регистрируется реакция со стороны нейтрофильных гранулоцитов, что сопровождается увеличением их числа в циркуляции. Учитывая короткий период воздействия холодового фактора, такая реакция, вероятно, обусловлена активизацией перераспределения клеток из маргинального пула в циркулирующий, и вряд ли это обусловлено выходом клеток из депо, т.е. кровеносной системы легких. Особенностью реакции на общее охлаждение при лимфо-

Abstract: Aim to determine the peculiarities of the formation of immune reactions in response to short-term overall cooling during lymphopenia. **Materials and methods.** A complex of immunological examination of 91 women of working age living in Arkhangelsk before and immediately after the general cooling in the cold chamber (for 5 minutes at -25°C) was carried out. The determination of hemogram parameters was performed on a XS-1000i hematology analyzer. On lymphocytes, markers of maturity, activation, differentiation, apoptosis were determined. In smears stained by Romanovsky-Giemsa, monocytochrome, lymphocytogram, and neutrochrome were determined. In the blood plasma, the content of catecholamines (adrenaline, norepinephrine) was evaluated by ELISA. **Results and its discussion.** It was established that the background immune status of people with lymphopenia is characterized by a lower content of monocytes, without changing their functional activity. An increase in ATP concentration in lymphocytes during lymphopenia indicates a higher level of demand for their energy supply, which is, in our opinion, a compensatory response. Changes in the microvasculature are involved in the complex of compensatory reactions, as evidenced by the increase in the content of norepinephrine. In lymphopenia, in response to general cooling, a reaction is recorded from the side of neutrophil granulocytes, which is accompanied by an increase in their number in circulation. Given the short period of exposure to the cold factor, such a reaction is likely due to the activation of the redistribution of cells from the marginal pool to the circulating one, and this is unlikely due to the release of cells from the depot, i.e. circulatory system of the lungs. A feature of the reaction to general cooling in lymphopenia, against the background of a compensatory reaction from the blood cells and catecholamines is to maintain the overall level of lymphocyte concentration due to the release of

пении, на фоне компенсаторной реакции со стороны клеток крови и катехоламинов является поддержание общего уровня концентрации лимфоцитов за счет выброса из депо незрелых форм Т-клеток (CD3-) на фоне снижения содержания в крови норадреналина. В этих условиях наблюдается заметное снижение содержания активированности Т-клеток, преимущественно с мембранным рецептором к трансферрину и CD4+.

Ключевые слова: лимфопения, общее охлаждение, норадреналин, АТФ, адаптация

immature forms of T-cells (CD3-) from the depot against the background of a decrease in the blood noradrenaline level. Under these conditions, a noticeable decrease in the T-cell activation content is observed, mainly with the membrane receptor for transferrin and CD4 +.

Keywords: lymphopeniya, general cooling, norepinephrine, ATP, adaptation

Конфликт интересов отсутствует.
Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Патракеева Вероника Павловна
patrakeewa.veronika@yandex.ru
Дата поступления 15.04.2019.

Образец цитирования:

Патракеева В.П., Штаборов В.А. Влияние фоновой лимфопении на реакции системного иммунитета при кратковременном общем охлаждении. Вестник уральской медицинской академической науки. 2019, Том 16, №2, с. 170–176, DOI: 10.22138/2500-0918-2019-16-2-170-176

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Veronika P. Patrakeeva
patrakeewa.veronika@yandex.ru
Received 15.04.2019.

For citation:

Patrakeeva V.P., Schtaborov V.A. Influence of background lymphopenic on the reactions of systemic immunity during short-term total cooling. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2019, Vol. 16, no. 2, pp. 170–176. DOI: 10.22138/2500-0918-2019-16-2-170-176 (In Russ)

Введение

Лимфопения — состояние, при котором число лимфоцитов периферической крови менее $1,5 \times 10^9$ кл/л. Причинами лимфопении могут быть врожденные иммунодефицитные состояния, недоедание и связанный с ним дефицит белка, витаминов и минералов, приводящий к атрофии тимуса вследствие усиления апоптоза [1], прием медикаментов [2], опухолевый процесс [3, 4], аутоиммунные и инфекционные заболевания [5]. Лимфопения регистрируется у больных с ревматоидным артритом, спондилоартритом [6], в первые сутки острого воспалительного процесса, в том числе при обострении хронического воспаления различной локализации, в ранние периоды воспалительной реакции, раневой, травматической болезни и острых кровопотерях [7, 8, 9, 10, 11, 12]. Бессимптомные лимфопении часто выявляются у жителей экстремальных климатических зон и экологически неблагоприятных регионов. Так, в периоды минимального светового периода частота регистрации лимфопений у взрослых людей трудоспособного возраста достигает соответственно $19,86 \pm 0,54\%$ [13]. Наиболее часто дефицит циркулирующих лимфоцитов формируется у жителей приморских районов. Одним из факторов северных территорий, оказывающих значительное влияние на человека, является изменение магнитного поля Земли [14, 5, 16]. В магнитовозмущенные дни в венозной крови снижается общее содержание лимфоцитов за счёт зрелых Т-клеток CD3+ и активированных Т-лимфоцитов CD71+, CD25+, HLADRII+, а также CD16+ [17, 18].

Во время магнитной бури происходит повышение вязкости крови в артериях, замедление кровотока в капиллярах, агрегация тромбоцитов [19], изменение соотношения содержания лейкоцитов [20]. Недостаточность освещенности приводит к депрессии, снижению активности метаболических процессов. В период полярной ночи также снижается фагоцитарная активность гранулоцитов и моноцитов, содержание зрелых Т-лимфоцитов, повышается частота регистрации нейтропений, лимфопений, повышенных концентраций аутоантител и иммуноглобулинов класса Е. Указанные реакции заметно выше у лиц с повышенной магниточувствительностью.

Цель исследования — определить особенности формирования иммунных реакций в ответ на кратковременное общее охлаждение при лимфопении.

Материалы и методы исследования

Проведено изучение иммунологических и гематологических параметров до и сразу после кратковременного общего охлаждения в течение 5 минут в холодной камере при -25°C у 91 женщины, трудоспособного возраста (от 20 до 50 лет), проживающих в г. Архангельске. Все волонтеры были практически здоровые, на момент обследования не имели хронических и/или рецидивирующих заболеваний. Забор крови производился натощак в утренние часы. Исследования проводены с соблюдением этических норм, изложенных в Хельсинской декларации и Директивах Европейского

сообщества (8/609EC). В периферической крови определяли гемограму на гематологическом анализаторе XS-1000i (Sysmex, Япония), лейкограмму, моноцитограму, нейтрограмму, моноцитограму. На лимфоцитах методом непрямой иммунопероксидазной реакции определяли экспрессию маркеров CD3, CD4, CD8, CD16, CD56, CD19, CD54, CD23, CD10, CD71, CD25, HLADRII, CD95. Измерение количества АТФ в изолированных лимфоцитах проводили на люминометре ЛЮМ-1 компании «Люмтек» (Россия) с использованием стандартных наборов реактивов «Люмтек». В плазме периферической крови методом иммуноферментного анализа на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Evolis» («Bio-RAD», Франция) определяли концентрацию катехоламинов тест-наборами производства IBL Hamburg (Германия). Анализ результатов иммунологического обследования людей проведен в зависимости от уровня лимфоцитов периферической крови: $<1,5 \times 10^9$ кл/л — лимфопения; $1,5-3,5 \times 10^9$ кл/л — нормальное содержание лимфоцитов. Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием программы Statistica 10 (StatSoft, США). Критический уровень значимости (p) в работе принимался равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что у 43,96% обследованных практически здоровых людей содержание лимфоцитов периферической крови было менее $1,5 \times 10^9$ кл/л, в среднем $1,20 \pm 0,04 \times 10^9$ кл/л. Группы обследованных людей не различались по возрасту (при лимфопении $31,43 \pm 1,89$, при нормальном содержании лимфоцитов $32,63 \pm 2,30$ лет) и индексу массы тела (соответственно $24,40 \pm 1,33$ и $22,70 \pm 0,63$). В таблице 1 показано содержание клеток периферической венозной крови в зависимости от фоновой концентрации лимфоцитов.

Как видно из представленных данных, рассматриваемые нами случаи лимфопении у практически здоровых на момент обследования людей, ассоциированы со снижением содержания моноцитов, на фоне нормального уровня содержания нейтрофильных гранулоцитов. Снижение содержания моноцитов при лимфопении происходит за счет функционально активных зрелых клеток (соответственно $0,12 \pm 0,01$ и $0,16 \pm 0,01 \times 10^9$ кл/л), концентрации промоноцитов и полиморфноядерных клеток фактически не меняются. Фагоцитарная способность моноцитов крови при лимфопении практически идентична таковой у лиц с нормальным содержанием лимфоцитов (табл. 1).

Снижение содержания лимфоцитов при лимфопении происходит преимущественно за счет содержания малых и средних по размеру форм клеток (соответственно $0,77 \pm 0,05$ и $0,61 \pm 0,09 \times 10^9$ кл/л, $p < 0,0001$; $0,39 \pm 0,03$ и $0,74 \pm 0,04 \times 10^9$ кл/л, $p < 0,0001$), в том числе Т- и В-лимфоцитов (табл. 2).

Таблица 1
Содержание иммунокомпетентных клеток и активность фагоцитов периферической крови, $M \pm m$
Table 1
Peripheral blood cell level, $M \pm m$.

Клетки $\times 10^9$ кл/л / Cells, $\times 10^9$ cell/l	Лимфоциты $<1,5 \times 10^9$ кл/л Lymphocyte level $<1,5 \times 10^9$ cell/l, n=40	Лимфоциты $>1,5 \times 10^9$ кл/л Lymphocyte level $>1,5 \times 10^9$ cell/l, n=51
Лейкоциты / Leukocytes	4,43 \pm 0,15	6,15 \pm 0,24***
Лимфоциты / Lymphocytes	1,20 \pm 0,04	2,17 \pm 0,07***
Нейтрофилы / Neutrophils	2,56 \pm 0,12	3,30 \pm 0,23*
Моноциты / Monocytes	0,43 \pm 0,02	0,57 \pm 0,03***
Эозинофилы / Eosinophils	0,11 \pm 0,01	0,18 \pm 0,02*
Базофилы / Basophils	0,02 \pm 0,001	0,03 \pm 0,001**
% активных нейтрофилов / % active neutrophils	65,50 \pm 2,36	64,61 \pm 1,77
Интенсивность фагоцитоза нейтрофилов / The intensity of neutrophils phagocytosis	4,87 \pm 0,42	6,40 \pm 0,49
% активных моноцитов / % active monocytes	44,0 \pm 2,74	50,60 \pm 4,22
Интенсивность фагоцитоза моноцитов / The intensity of monocytes phagocytosis	7,23 \pm 1,06	9,20 \pm 0,99

Примечание: достоверность различий (p): *** $< 0,001$, ** $< 0,01$, * $< 0,05$.

Note: Significance of differences (p): *** < 0.001 , ** < 0.01 , * < 0.05 .

Наиболее заметные изменения касаются зрелых Т-клеток. Уменьшение содержания лимфоцитов за счет снижения рециркулирующих из тканей лимфоцитов и зрелых Т-клеток позволяет думать о ситуации необходимости задержки (или повышенного содержания) функционально активных лимфоцитов в тканях. При лимфопении более высокие концентрации норадреналина (соответственно $361,71 \pm 62,30$ и $169,22 \pm 72,8$ пг/мл, $p < 0,05$). Также фактически в 4 раза выше уровень внутриклеточного АТФ в лимфоцитах (соответственно $2,38 \pm 0,44$ и $0,58 \pm 0,81$ мкмоль/млн.кл, $p < 0,001$).

После кратковременного общего охлаждения регистрируется повышение уровня лейкоцитов в периферической крови до $5,10 \pm 0,26 \times 10^9$ кл/л ($p < 0,05$), преимущественно за счет увеличения концентрации нейтрофильных лейкоцитов до $3,05 \pm 0,19 \times 10^9$ кл/л ($p < 0,05$). При этом общая концентрация лимфоцитов значимо не изменяется и составляет $1,30 \pm 0,12 \times 10^9$ кл/л. Но, в структуре лимфоцитограммы нарастает относительное и абсолютное число малых лимфоцитов (соответственно с $59,08 \pm 1,77$ до $66,98 \pm 1,85\%$, $p < 0,01$; и с $0,77 \pm 0,05$ до $0,95 \pm 0,06 \times 10^9$ кл/л, $p < 0,05$). Абсолют-

ное содержание средних и больших лимфоцитов достоверно не изменяется (соответственно $0,39\pm 0,03$ и $0,34\pm 0,03\times 10^9$ кл/л; $0,13\pm 0,01$ и $0,12\pm 0,01\times 10^9$ кл/л). Изменение концентраций отдельных фенотипов лимфоцитов при лимфопении представлены в таблице 3.

Таблица 2

Содержание фенотипов лимфоцитов периферической крови, М±m

Table 2

The content of peripheral blood lymphocyte phenotypes, М±m

Показатель, $\times 10^9$ кл/л / Index, $\times 10^9$ cell/l	Содержание лимфоцитов $<1,5\times 10^9$ кл/л / Lymphocyte level $<1,5\times 10^9$ cell/l, n=40	Содержание лимфоцитов $>1,5\times 10^9$ кл/л / Lymphocyte level $>1,5\times 10^9$ cell/l, n=51
CD3+	0,31±0,02	0,54±0,04***
CD4+	0,27±0,02	0,45±0,03***
CD8+	0,25±0,02	0,41±0,03***
CD16+	0,19±0,02	0,41±0,04***
CD56+	0,27±0,03	0,34±0,04
CD19+	0,25±0,02	0,37±0,03**
CD54+	0,28±0,03	0,41±0,05***
CD23+	0,19±0,01	0,43±0,05***
CD71+	0,23±0,01	0,45±0,03***
CD25+	0,24±0,02	0,43±0,03***
HLADR+	0,25±0,02	0,44±0,03***
CD10+	0,20±0,01	0,41±0,03***
CD95+	0,15±0,01	0,36±0,04***

Примечание: достоверность различий (p): *** <0,001, ** <0,01.

Note: Significance of differences (p): *** <0.001, ** <0.01.

Таким образом, после холодого воздействия при лимфопении значимо сокращается число зрелых Т-клеток CD3+ с $0,31\pm 0,02$ до $0,22\pm 0,02\times 10^9$ кл/л ($p<0,05$) и CD4+ с $0,27\pm 0,01$ до $0,20\pm 0,02\times 10^9$ кл/л ($p<0,05$), что может привести к формированию Т-хелперного иммунодефицита. Среди активированных лимфоцитов снижаются уровни содержания клеток с рецептором к трансферрину с $0,23\pm 0,01$ до $0,19\pm 0,01\times 10^9$ кл/л, без значимых изменений со стороны CD25+ и HLADR+. Концентрация норадреналина снижается на 27,66% с $361,71\pm 62,30$ пг/мл до $261,65\pm 68,34$ пг/мл; содержание адреналина фактически не изменяется и составляет соответственно $96,12\pm 32,53$ — до общего охлаждения и $79,64\pm 30,49$ пг/мл — после. Энергообеспеченность лимфоцитов, по уровню содержания АТФ, снижается на 25,24% с $2,38\pm 0,44$ до $1,78\pm 0,34$ мкмоль/мл.

Таблица 3

Содержание фенотипов лимфоцитов периферической крови при лимфопении до и после общего охлаждения, М±m

Table 3

The content of peripheral blood lymphocyte phenotypes, М±m

Показатель, $\times 10^9$ кл/л / Index, $\times 10^9$ cell/l	До общего охлаждения / Until general cooling	После общего охлаждения / After general cooling	Достоверность различий, p / Significance of differences, p
CD3+	0,31±0,02	0,22±0,02	<0,05
CD4+	0,27±0,02	0,20±0,02	<0,05
CD8+	0,25±0,02	0,20±0,02	-
CD16+	0,19±0,02	0,17±0,02	-
CD56+	0,27±0,03	0,34±0,04	-
CD19+	0,25±0,02	0,23±0,02	-
CD54+	0,28±0,03	0,41±0,05	-
CD23+	0,19±0,01	0,20±0,02	-
CD71+	0,23±0,01	0,19±0,01	<0,05
CD25+	0,24±0,02	0,21±0,02	-
HLADR+	0,25±0,02	0,23±0,02	-
CD10+	0,20±0,01	0,17±0,02	-
CD95+	0,15±0,01	0,14±0,01	-

Заключение

Итак, низкое содержание лимфоцитов в периферической венозной крови у практически здоровых жителей северной территории РФ ассоциировано с менее низкими концентрациями нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов, без существенных признаков снижения их функциональной активности. Повышение концентрации АТФ в лимфоцитах при лимфопении свидетельствует о более высоком уровне потребности их энергообеспечения, что является, на наш взгляд, компенсаторной реакцией. Вероятнее всего, это распространяется и на клетки миелоидного ряда, что обеспечивает на должном уровне их функциональную активность в этой ситуации. В комплексе компенсаторных реакций участвуют реакции микроциркуляторного русла, о чем свидетельствует повышение содержания норадреналина.

Особенностью реакции на общее охлаждение при лимфопении на фоне компенсаторной реакции со стороны клеток крови и катехоламинов является поддержание общего уровня концентрации лимфоцитов за счет выброса из депо незрелых форм Т-клеток (CD3-) на фоне снижения содержания в крови норадреналина. В этих условиях наблюдается заметное снижение содержания активированности Т-клеток, преимущественно с мембранным рецептором к трансферрину и CD4+. Систематическое, часто повторяющееся состояние лимфопении в сочетании с дефицитом тепла является, на наш взгляд, фактором риска формирования

Т-хелперного иммунодефицита. Так, частота регистрации дефицита Т-хелперов при лимфопении составляет 93%, при нормальном содержании лимфоцитов в крови недостаточное содержание CD4+ в 2,3 раза ниже. Реакция рециркуляции лимфоцитов заметно ниже таковой у лиц с нормальным содержанием лимфоцитов.

При лимфопении в ответ на общее охлаждение регистрируется реакция со стороны нейтрофильных гранулоцитов, что сопровождается увеличением их числа в циркуляции. Учитывая короткий период воздействия холодового фактора, такая реакция, вероятно, обусловлена активизацией перераспределения клеток из маргинального пула в циркулирующий, и вряд ли это обусловлено выходом клеток из депо, т.е. кровеносной системы легких. Лимфопении, сочетающиеся с повышением содержания нейтрофильных гранулоцитов, очень похожи на реакции в ответ на прием кортикостероидов. Известно, что после приема первой же дозы глюкокортикоидов отмечается снижение уровня лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, базофилов с почти одновременным развитием нейтрофильного лейкоцитоза и небольшим сдвигом лейкоцитарной формулы влево; увеличивается также содержание эритроцитов и тромбоцитов. Максимального уровня гематологическая реакция достигает через 4-6 часов после приема гормона, восстановление исходного состояния наступает через сутки. Глюкокортикоиды давно используются для

лечения нейтропении [21, 22]. В условиях глюкокортикоидного стресса у здоровых людей количество колониобразующих миелоидных клеток в крови увеличивается в 2-4 раза. Кроме того, глюкокортикоиды вызывают также активное перемещение нейтрофилов из пула маргинальных в пул циркулирующих. Тот факт, что наиболее эффективно глюкокортикоиды оказывают положительное действие при лечении иммунозависимых форм нейтропении, свидетельствует и о том, что нельзя также исключать иммунодепрессивный эффект этих гормонов [23]. Глюкокортикоиды обладают не только лимфолитическим действием, но угнетают и секрецию факторов роста Т-клеток, необходимого для пролиферации антиген активированных субпопуляций. Регистрируемое увеличение числа малых лимфоцитов, которые составляют наибольшую часть рециркулирующих клеток [24, 25] отражает усиление их рециркуляции и, соответственно, накопление в популяции клеток, способных к индикации антигена и любых изменений в межклеточном пространстве.

Работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований по теме лаборатории экологической иммунологии ИФПА ФГБУН ФИЦКИА РАН «Влияние общего охлаждения на нейро-иммуно-эндокринную регуляцию гомеостаза человека» № государственной регистрации АААА-А17-117033010124-7.

ЛИТЕРАТУРА

1. Savino W. The thymus gland is a target in malnutrition // Eur J Clin Nutr. – 2002. – № 56. – P. S46–9.
2. Gergely P. Drug-induced lymphopenia: focus on CD4+ and CD8+ cells // Drug Saf. – 1999. – № 21. – P. 91–100.
3. Ray-Coquard I. Lymphopenia as a prognostic factor for overall survival in advanced carcinomas, sarcomas, and lymphomas / I. Ray-Coquard, C. Cropet, M. Van Glabbeke, C. Sebban, A. Le Cesne, I. Judson et al // Cancer Res. – 2009. – № 69. – P. 5383–91.
4. Wu E.S. Lymphopenia and its association with survival in patients with locally advanced cervical cancer / E.S. Wu, T. Oduyebo, L.P. Cobb, D. Cholakian, X. Kong, A.N. Fader, K.L. Levinson, E.J. Tanner, R.L. Stone, A. Piotrowski, S. Grossman, K. Long Roche // Gynecol Oncol. – 2016. – № 140(1). – P. 76–82.
5. Сергеева И.В. Исследование апоптоза и некроза в лимфоцитах больных гриппом / И.В. Сергеева, Е.В. Лычковская, Е. Тихонова, Н.И. Камзалакова, Г. Булыгин // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 6. – С. 600.
6. Duquennea C. Lymphopenia in early arthritis: Impact on diagnosis and 3-year outcomes (ESPOIR cohort) / C. Duquennea, D. Corneca, T. Marhadoura, S. Jousse-Joulina, A. Cantagrelb, S. Pavyc, V. Devauchelle-Penseca, A. Saraux // Joint Bone Spine. – 2015. – Vol. 82, Iss. 6. – P. 417-422.

REFERENCES

1. Savino W. The thymus gland is a target in malnutrition // Eur J Clin Nutr. – 2002. – No. 56. – pp. 46–9.
2. Gergely P. Drug-induced lymphopenia: focus on CD4+ and CD8+ cells // Drug Saf. – 1999. – No. 21. – pp. 91–100.
3. Ray-Coquard I. Lymphopenia as a prognostic factor for overall survival in advanced carcinomas, sarcomas, and lymphomas / I. Ray-Coquard, C. Cropet, M. Van Glabbeke, C. Sebban, A. Le Cesne, I. Judson et al // Cancer Res. – 2009. – No. 69. – pp. 5383–91.
4. Wu E.S. Lymphopenia and its association with survival in patients with locally advanced cervical cancer / E.S. Wu, T. Oduyebo, L.P. Cobb, D. Cholakian, X. Kong, A.N. Fader, K.L. Levinson, E.J. Tanner, R.L. Stone, A. Piotrowski, S. Grossman, K. Long Roche // Gynecol Oncol. – 2016. – No. 140(1). – pp. 76–82.
5. Sergeeva I.V. Issledovaniye apoptoza i nekroza pri limfotsitakh bol'nykh grippom . I.V. Sergeeva, Ye.V. Lychkovskaya, Ye. Tikhonova, N.I. Kamzalakova, G. Bulygin. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. - 2013. - № 6. - S. 600. (in Russ)
6. Duquennea C. Lymphopenia in early arthritis: Impact on diagnosis and 3-year outcomes (ESPOIR cohort) / C. Duquennea, D. Corneca, T. Marhadoura, S. Jousse-Joulina, A. Cantagrelb, S. Pavyc, V. Devauchelle-Penseca, A. Saraux // Joint Bone Spine. – 2015. – Vol. 82, Iss. 6. –

7. Абдурахманов М.М. Динамика некоторых параметров иммунной системы у больных с переломами трубчатых костей в результате лечения тактивинном / М.М. Абдурахманов, Д. Джабаров, У.Б. ХанAPIяев // Российский иммунологический журнал. – 2008. – Т.2 (11), №2-3. – С. 174.

8. Белохвостикова Т.С. Прогноз нарушения репаративной регенерации при хронических формах раневой инфекции / Т.С. Белохвостикова, О.В. Хороших, С.Н. Леонова, Ю.С. Винник // Российский иммунологический журнал. – 2008. – Т.2 (11), №2-3. – С. 175.

9. Будяков С.В. Состояние иммунного статуса у больных хроническим гайморитом в стадии обострения / С.В. Будяков, А.И. Конопля, Н.А. Конопля // Российский иммунологический журнал. – 2008. – Т.2 (11), №2-3. – С. 175.

10. Карпов Е.И. Опыт применения лавомакса в комплексной терапии хронического простатита / Е.И. Карпов, Е.С. Карпова, А.С. Иевский, Г.А. Стародубов // Российский иммунологический журнал. – 2008. – Т.2 (11), №2-3. – С. 185.

11. Ктянц В.Л. Иммунотропные эффекты дерината в комплексной терапии детей с обострением хронического пиелонефрита / В.Л. Ктянц, Н.В. Колесникова, Н.Г. Соболева // Российский иммунологический журнал. – 2008. – Т.2 (11), №2-3. – С. 187.

12. Чесноков О.Д. Пролиферативная активность лимфоцитов периферической крови пациентов в динамике травматической болезни и после острой кровопотери / О.Д. Чесноков, С.Н. Шанин, И.А. Козинец, Е.Г. Рыбакина // Российский иммунологический журнал. – 2008. – Т.2 (11), №2-3. – С. 185-186.

13. Добродеева Л.К. Иммунологическое районирование. – Сыктывкар: Изд. КНЦ, 2004. – 101 с

14. Авцын А.П. Введение в географическую патологию. – М.: Медицина, 1972. – 328 с

15. Деряпа Н.Р. Адаптация человека в полярных районах земли / Н.Р. Деряпа, И.Ф. Рябинин. – Л.: Медицина, 1977. – 286 с

16. Деряпа Н.Р. Способ оценки магнитотропных реакций у здоровых и больных людей / Н.Р. Деряпа, А.В. Трофимов. – Новосибирск, 1987. – 17 с

17. Добродеева Л.К. Экологические закономерности изменения иммунитета на Севере / Л.К. Добродеева, Л.В. Сенькова, Н.Б. Московская // Физиологические закономерности гормональных, метаболических, иммунологических изменений в организме человека на Европейском Севере. – Сыктывкар, 1997. – С. 97-106 (Труды Коми научного центра УрО Российской АН, № 152)

18. Московская Н.Б. Оценка значимости индивидуальной магнитной чувствительности в характеристике иммунного статуса: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.00. – Архангельск, 1994. – 20 с.

19. Ораевский В.Н. Исследование воздействия геомагнитных бурь на функциональное состояние человеческого организма / В.Н. Ораевский, С.И. Рап-

pp. 417-422.

7. Abdurakhmanov M.M. Dinamika nekotorykh parametrov immunnoy sistemy u bol'nykh s perelomami trubchatykh kostey v rezul'tate lecheniya taktivinom. M.M. Abdurakhmanov, D. Dzhabarov, U.B. Khanapiyayev. Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal. - 2008. - T.2 (11), No. 2-3. - pp. 174. (in Russ)

8. Belokhvostikova T.S. Prognoz narusheniy reparativnoy regeneratsii pri khronicheskikh formakh raneyoy infektsii. T.S. Belokhvostikova, O.V. Khoroshikh, S.N. Leonova, YU.S. Vinnik // Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal. - 2008. - Vol. 2 (11), No. 2-3. - pp. 175. (in Russ)

9. Budyakov S.V. Sostoyaniye immunogo statusa u bol'nykh khronicheskim gaymoritom v stadii obostreniya. S.V. Budyakov, A.I. Konoplya, N.A. Konoplya. Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal. - 2008. - Vol. 2 (11), No. 2-3. - pp. 175. (in Russ)

10. Karpov Ye.I. Opyt primeneniya lavomaksa v kompleksnoy terapii khronicheskogo prostatita. Ye.I. Karpov, Ye.S. Karpova, A.S. Iyevskiy, G.A. Starodubov. Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal. - 2008. - Vol. 2 (11), No. 2-3. - pp. 185. (in Russ)

11. Ktyants V.L. Immunotropnyye efekty derinata v kompleksnoy terapii detey s obostreniyem khronicheskogo piyelonefrita. V.L. Ktyants, N.V. Kolesnikova, N.G. Soboleva. Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal. - 2008. - Vol. 2 (11), No. 2-3. - pp. 187. (in Russ)

12. Chesnokov O.D. Proliferativnaya aktivnost' limfotsitov perifericheskoy krovi patsiyentov v dinamike travmaticheskoy bolezni i posle ostroy krvopoteri. O.D. Chesnokov, S.N. Shanin, I.A. Kozinets, Ye.G. Rybakina. Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal. - 2008. - Vol. 2 (11), No. 2-3. - pp. 185-186. (in Russ)

13. Dobrodeyeva L.K. Immunologicheskoye rayonirovaniye. - Syktyvkar: Izd. KNTS, 2004. - 101 p. (in Russ)

14. Avtsyn A.P. Vvedeniye v geograficheskuyu patologiyu. - M.: Meditsina, 1972. - 328 s(in Russ)

15. Deryapa N.R. Adaptatsiya cheloveka v polyarnykh zonakh zemli. N.R. Deryapa, I.F. Ryabinin. - L.: Meditsina, 1977. - 286 p. (in Russ)

16. Deryapa N.R. Sposob otsenki magnitotropnykh reaktiv u zdorovykh i bol'nykh lyudey. N.R. Deryapa, A.V. Trofimov. - Novosibirsk, 1987. - 17 p. (in Russ)

17. Dobrodeyeva L.K. Ekologicheskiye zakonomernosti izmeneniya immuniteta na Severe. L.K. Dobrodeyeva, L.V. Sen'kova, N.B. Moskovskaya. Fiziologicheskiye zakonomernosti gormonal'nykh, metabolicheskikh, immunologicheskikh izmeneniy v organizme cheloveka na Yevropeyskom Severe. - Syktyvkar, 1997. - pp. 97-106 (Trudy Komi nauchnogo tsentra UrO Rossiyskoy AN, № 152) (in Russ)

18. Moskovskaya N.B. Otsenka znachimosti individual'noy magnitnoy chuvstvitel'nosti v avtokef. dis. ... kand. med. nauk: 14.00.00. - Arkhangel'sk, 1994. - 20 p. (in Russ)

19. Orayevskiy V.N. Issledovaniye vozdeystviya

попорт, Б.М. Петров // Тезисы 4-го межд. Семинара. – Пушино. – 1966. – С. 37-38.

20. Лушнов М.С. Влияние ритмов геокосмоса на функциональное состояние организма и систему крови / М.С. Лушнов, В.Н. Кидалов, А.А. Хадарцев, В.М. Еськов // Радиоэкология. – 2002. – Т.42, №3. – С. 308-314.

21. Файншейн Ф.Э. Апластические и гипопластические анемии. М., 1965, 215 с.

22. Кассирский И.А., Алексеев Г.А. Клиническая гематология. 1970. 328 с.

23. Bagby G.C. Glucocorticoid therapy in the prelykemic syndrome / G.C. Bagby, J.D. Gabourel, J.W. Linman // Ann.Med. – 1980. – V.92. – P.241-248.

24. Ford W.L. The traffic of lymphocytes / W.L. Ford, J.L. Gowans // Sem.Hemat. – 1969. – V.6. – P.67-83.

25. Miller Y. Interection between lymphocytes in immune response / Y. Miller, A. Basten, I. Stert, C. Cheers // Cell Immunol. – 1971. – V. 2, № 5. – P. 469-495.

geomagnitnykh bur' na funktsional'noye sostoyaniye chelovecheskogo organizma. V.N. Orayevskiy, S.I. Rappoport, B.M. Petrov. Tezisy 4-go mezhd. Seminar. - Pushchino. - 1966. - pp. 37-38. (in Russ)

20. Lushnov M.S. Vliyaniye ritmov na geokosmosa na funktsional'noye sostoyaniye organizma i sistemu krovi. M.S. Lushnov, V.N. Kidalov, A.A. Khadartsev, V.M. Yes'kov. Radioekologiya. - 2002. - Vol. 42, No. 3. - pp. 308-314. (in Russ)

21. Faynsheyn F.E. Aplasticheskiye i gipoplasticheskiye anemii. M., 1965, 215 s. (in Russ)

22. Kassirskiy I.A., Alekseyev G.A. Klinicheskaya gematologiya. 1970. 328 p. (in Russ)

23. Bagby G.C. Glucocorticoid therapy in the prelenkemic syndrome. G.C. Bagby, J.D. Gabourel, J.W. Linman. Ann.Med. – 1980. – Vol. 92. – p. 241-248.

24. Ford W.L. The traffic of lymphocytes / W.L. Ford, J.L. Gowans. Sem.Hemat. – 1969. – Vol. 6. – pp. 67-83.

25. Miller Y. Interection between lymphocytes in immune response. Y. Miller, A. Basten, I. Stert, C. Cheers. Cell Immunol. – 1971. – Vol. 2, No. 5. – pp. 469-495.

Авторы

Патракеева Вероника Павловна

Кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории экологической иммунологии
patrakeewa.veronika@yandex.ru

Штаборов Вячеслав Анатольевич

Кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории экологической иммунологии
shtaborov@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

Veronika P. Patrakeeva

Cand. Sci. (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Environmental Immunology
patrakeewa.veronika@yandex.ru

Vyacheslav A. Shtaborov

Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Environmental Immunology
shtaborov@mail.ru

Institute of Environmental Physiology of Federal Center for Integrated Arctic Research of the RAS acad. N.P. Laverova
Lomonosov ave. 249 Arkhangelsk Russian Federation
163061