

УДК 612.017:613.166.9:612.084

О.А. Ставинская

АПОПТОЗ МОНОЦИТОВ В УСЛОВИЯХ ОБЩЕГО ОХЛАЖДЕНИЯ У ЛИЦ С ФОНОВЫМ МОНОЦИТОЗОМ

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

O.A. Stavinskaya

APOPTOSIS OF MONOCYTES IN THE CONDITIONS OF THE GENERAL COOLING AT PERSONS WITH BACKGROUND MONOCYTOSIS

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

Резюме. Цель исследования — изучить динамику программируемой гибели моноцитов после кратковременного охлаждения у лиц с фоновым моноцитозом. **Материалы и методы.** Проведено обследование 56 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. Лейкограмму периферической крови определяли на гематологическом анализаторе Sysmex XS-500i (Япония). Программируемую гибель моноцитов периферической крови оценивали по содержанию полиморфно-ядерных клеток в составе моноцитогаммы на микроскопе Vision MT5300L (Япония). 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 и обсуждение.** Анализ результатов исследования проводили, сравнивая уровни ответных реакций в зависимости от содержания в крови до пребывания в холодовой камере циркулирующих моноцитов ($<0,6 \times 10^9$ кл/л, $n=35$ и $\geq 0,9 \times 10^9$ кл/л, $n=21$, $p<0,001$). Установлено, что при нормальном содержании моноцитов наблюдается снижение содержания зрелых Т-клеток, фагоцитарной активности, а также TNF α ; на фоне моноцитоза выше концентрации зрелых, активированных и дифференцированных Т-клеток, цитокиновая реакция ограничивается повышением содержания IL-1 β . Холодовой фактор увеличивает апоптоз моноцитов в случаях моноцитоза; при нормальном содержании моноцитов в крови статистически значимого увеличения активности апоптоза моноцитов не установлено. **Заключение.** Моноцитоз обеспечивается секретирующими моноцитами с низкой фагоцитарной активностью, ассоциирован с повышением содержания в венозной крови зрелых и активи-

Abstract. Aim — study dynamics of programmed death of monocytes after short-term cooling at persons with a background monocytosis. **Materials and methods.** Examination of 56 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 of biomedical ethics were followed. The leukogramma of peripheral blood was defined on the hematologic analyser Sysmex XS-500i (Japan). Programmed death of monocytes of peripheral blood was estimated on the maintenance of polymorfonucleus cells as a part of the monocytogramma on a microscope Vision MT5300L (Japan). By method of the enzyme immunoassay on the automatic analyser Evolis (Bio-RAD, France) serum concentration of TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10 (Bender MedSystems, Austria) revealed. **Results and discussion.** The analysis of results of a research was carried out, comparing levels of responses depending on the content in blood before stay in cold camera of the circulating monocytes ($<0,6 \times 10^9$ кл/л, $n=35$ и $\geq 0,9 \times 10^9$ кл/л, $n=21$, $p<0,001$). It is established that at the normal maintenance of monocytes decrease in maintenance of mature T-cells, phagocytic activity and also TNF α is observed; against the background of a monocytosis concentration mature, activated and differentiated are higher than T-cells, cytokine reaction is limited to increase in maintenance of IL-1 β . Cold factor increases apoptosis of monocytes in cases of a monocytosis; at the normal maintenance of monocytes in blood of statistically significant increase in activity of apoptosis of monocytes it is not set. **Conclusion.** Monocytosis is provided with secreted monocytes with low phagocytic activity, is associated with increase in content in blood of the mature and activated T- and B-lymphocytes, IL-6 and is regulated by increase in activity of apoptosis of these cells.

рованных Т- и В-лимфоцитов, IL-6 и регулируется повышением активности апоптоза этих клеток.

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

Keyword: monocytosis, apoptosis of monocytes, general cooling, phenotypes, cytokines, almost healthy people

Конфликт интересов отсутствует.
Контактная информация автора, ответственного за переписку:
Ставинская Ольга Александровна
ifpa-olga@mail.ru
Дата поступления 15.04.2019.
Образец цитирования:
Ставинская О.А. Апоптоз моноцитов в условиях общего охлаждения у лиц с фоновым моноцитозом. Вестник уральской медицинской академической науки. 2019, Том 16, №2, с. 202–208, DOI: 10.22138/2500-0918-2019-16-2-202-208

There is no conflict of interest.
Contact details of the corresponding author:
Ol'ga A. Stavinskaya
ifpa-olga@mail.ru
Received 15.04.2019.
For citation:
Stavinskaya O.A. Apoptosis of monocytes in the conditions of the general cooling at persons with background monocytosis. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2019, Vol. 16, no. 2, pp. 202–208. DOI: 10.22138/2500-0918-2019-16-2-202-208 (In Russ)

Введение

Холодовая чувствительность у людей различная и определяется она, прежде всего, изменением микроциркуляции кожного покрова. Происходит это за счёт увеличения локализации $\alpha 1$ -адренорецепторов на гладкомышечных клетках артериол, повышения вязкости мембран эритроцитов, снижения сосудистой проницаемости вследствие усиления реакций вазоконстрикции [1-3]. В результате в коже уменьшается скорость кровотока и, тем самым, предотвращается потеря тепла. Микроциркуляторная динамика регулируется адреналином и норадреналином, концентрации которых под действием холода в плазме крови нарастают [4-6].

Иммунная система также реагирует на холодной фактор. Показано, что при длительном охлаждении в скелетной мышце снижается экспозиция С-рецепторов ретиноевой кислоты на Т-хелперах 17 и продукция Т-клетками транскрипционного фактора FOXP3. Моноциты/макрофаги начинают меньше синтезировать хемокин CCL22, сокращая локализацию на мембране молекул адгезии CD209 и лигандов хемокина CXCL13, однако повышается производство IL12B [7]. В селезёнке усиливается метаболический обмен макрофагов без изменения со стороны поглотительной способности данных клеток [8, 9].

Содержание моноцитов в крови мало (в нормальном состоянии у человека не превышает $0,9 \times 10^9$ кл/л) и большая часть клеток данного ряда находится в тканях. Превышение содержания циркулирующих моноцитов сверх нормативных пределов (более $0,9 \times 10^9$ кл/л) ассоциировано с недостаточностью иммунной системы, значительно распространенной у жителей Севера. Моноцитозы наиболее часто встречаются у детей, особенно весной, достигая в этот период $22,5 \pm 0,34\%$ (осенью $6,5 \pm 0,27\%$) на фоне увеличения пролиферативного индекса моноцитов [10]. Моноцитозы регистри-

руются при инфекционных (туберкулез, мононуклеоз, инфекционный эндокардит) [11-13] и опухолевых заболеваниях (хронический лейкоз, миелопролиферативные состояния) [14], а также при хронических воспалительных процессах [15-16]. Однако недостаточно изученными остаются вопросы соотношения популяций фагоцитирующих и секреторных моноцитов в организме человека, возможность влияния данных клеток на развитие иммунной реакции, в частности, реакции лимфоцитов в условиях общего охлаждения. Мало исследованной областью знания также остаётся динамика программируемой гибели моноцитов после кратковременного охлаждения у лиц с фоновым моноцитозом, что и стало целью настоящего исследования.

Материалы и методы

Проведено обследование 56 практически здоровых людей 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 холодовой 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 холодового фактора на людей с соблюдением норм и правил биомедицинской этики, утвержденных Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований (2008).

Лейкограмму периферической крови определяли на гематологическом анализаторе Sysmex XS-500i (Япония). Программируемую гибель моноцитов перифери-

ческой крови оценивали по содержанию полиморфно-ядерных клеток в составе моноцитогаммы (по методу О.Н. Григоровой, 1956) на микроскопе Vision MT5300L (Япония). Моноциты, подвергнутые апоптозу, имеют лопастное ядро и цитоплазму, расположенную в значительной части клетки. В мазках крови, окрашенных по Романовскому–Гимзе, также определяли уровень промоноцитов, зрелых моноцитов. Показатель активных фагоцитов и фагоцитарное число высчитывали, используя тест-наборы латексных частиц производства «Диаэм» (Россия). Методом твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови выявляли концентрации цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10) с помощью реактивов компании «Bender MedSystems» (Австрия). Реакцию оценивали с помощью автоматического иммуноферментного анализато-

ра «Evolis» (Bio-RAD, Франция).

Результаты исследования обработаны с использованием пакета прикладных программ Statistica 6 (StatSoft, США). Тип исследования ретроспективный, выборки случайные, одномоментные. Генеральная совокупность — жители Севера европейской территории России. Границы нормального распределения количественных показателей определяли при помощи критерия Шапиро–Уилка. При анализе полученных результатов использовали среднее значение и стандартное отклонение, медиану и нижний, верхний квартили. Достоверность различий между группами оценивали с помощью параметрического t-критерия Стьюдента для независимых выборок и непараметрического критерия Уилкоксона. Статистическая достоверность присваивалась при значении $p < 0,05$.

Таблица

Иммунокомпетентные клетки и цитокины крови обследуемых людей до и после кратковременного общего охлаждения

Table

Immunocompetent cells and cytokines of blood of the examined people before short-term general cooling

Показатели/ Indicators	Фоновый моноцитоз / Background monocytoz $\geq 0,9 \times 10^9$ кл/л / cl/l		Нормальное содержание моноцитов / Normal maintenance of monocytes $< 0,6 \times 10^9$ кл/л / cl/l	
	до / before	после / after	до / before	после / after
лейкоциты / leukocytes, $\times 10^9$ кл/л / cl/l	6,79 \pm 0,34	7,68 \pm 0,39*	4,90 \pm 0,14	4,89 \pm 0,18
моноциты / monocytes, $\times 10^9$ кл/л / cl/l	0,78 \pm 0,04	0,77 \pm 0,04	0,38 \pm 0,02	0,38 \pm 0,02
нейтрофилы / neutrophils, $\times 10^9$ кл/л / cl/l	3,82 \pm 0,33	4,65 \pm 0,38*	2,58 \pm 0,1	2,54 \pm 0,12
лимфоциты / lymphocytes, $\times 10^9$ кл/л / cl/l	2,16 \pm 0,09	2,11 \pm 0,08	1,66 \pm 0,06	1,59 \pm 0,06
эозинофилы / eosinophils, $\times 10^9$ кл/л / cl/l	0,13 \pm 0,02	0,11 \pm 0,01	0,14 \pm 0,02	0,12 \pm 0,02
базофилы / basophiles, $\times 10^9$ кл/л / cl/l	0,03 \pm 0,004	0,03 \pm 0,005	0,02 \pm 0,003	0,02 \pm 0,002
активность фагоцитоза моноцитов / activity of a phagocytosis of monocytes, %	51,0 \pm 3,12	50,0 \pm 2,65	45,71 \pm 2,08	40,37 \pm 2,31*
фагоцитарное число моноцитов / phagocytic number, ед/кл / unit/cl	9,28 \pm 2,34	7,42 \pm 1,86*	8,51 \pm 0,73	5,97 \pm 0,52*
CD3+, $\times 10^9$ кл/л / cl/l	0,67 \pm 0,05	0,39 \pm 0,03**	0,41 \pm 0,02	0,26 \pm 0,02**
CD4+, $\times 10^9$ кл/л / cl/l	0,59 \pm 0,04	0,32 \pm 0,03**	0,34 \pm 0,02	0,24 \pm 0,02*
CD8+, $\times 10^9$ кл/л / cl/l	0,58 \pm 0,04	0,29 \pm 0,02**	0,31 \pm 0,02	0,22 \pm 0,02*
CD19+, $\times 10^9$ кл/л / cl/l	0,53 \pm 0,04	0,32 \pm 0,04**	0,31 \pm 0,02	0,29 \pm 0,02
CD25+, $\times 10^9$ кл/л / cl/l	0,55 \pm 0,09	0,44 \pm 0,04*	0,32 \pm 0,02	0,22 \pm 0,02*
CD71+, $\times 10^9$ кл/л / cl/l	0,42 \pm 0,04	0,32 \pm 0,03*	0,32 \pm 0,02	0,23 \pm 0,02*
HLADR, $\times 10^9$ кл/л / cl/l	0,51 \pm 0,04	0,39 \pm 0,03**	0,32 \pm 0,02	0,26 \pm 0,02*
IL-1 β , пг/мл / pg/ml	1,9(0,5-2,4)	3,2(1,0-5,9)*	2,2(1,9-2,6)	2,2(1,9-2,5)
IL-6, пг/мл / pg/ml	4,6(4,4-5,2)	4,5(4,6-5,5)	2,7(0,6-4,9)	2,4(1,1-4,9)
IL-10, пг/мл / pg/ml	1,02(0,9-4,8)	0,86(0,83-1,0)	2,2(0,9-2,9)	1,8(0,9-2,6)
TNF- α , пг/мл / pg/ml	11,6(10,9-12,8)	11,3(11,3-12,8)	3,8(1,3-13,7)	6,9(1,3-11,6) *

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ (сравнение производится внутри одной группы до и после охлаждения)

Note: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ (comparison is made in one group before cooling)

Результаты и обсуждение

Анализ результатов исследования проводили, сравнивая уровни ответных реакций в зависимости от содержания в крови до пребывания в холодной камере циркулирующих моноцитов ($<0,6 \times 10^9$ кл/л, $n=35$ и $\geq 0,9 \times 10^9$ кл/л, $n=21$, $p<0,001$). Установлено, что под влиянием кратковременного охлаждения у людей с нормальным уровнем моноцитов в крови общее содержание лейкоцитов и моноцитов, а также содержание отдельных морфологических групп моноцитов практически не изменяется (рис. 1). У лиц с фоновым моноцитозом нарастает общее содержание лейкоцитов за счет нейтрофилов без изменений концентраций моноцитов, лимфоцитов, базофилов и эозинофилов (табл. 1). В структуре моноцитогаммы снижается количество промоноцитов и увеличивается уровень полиморфноядерных клеток (рис. 2). На этом фоне сокращается интенсивность фагоцитарной реакции моноцитов у всех обследуемых лиц.

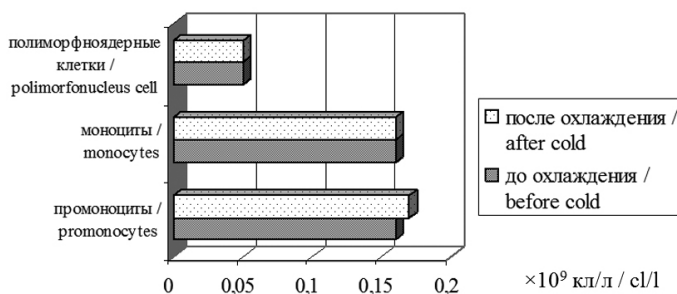


Рисунок 1. Моноцитогамма крови у людей с нормальным содержанием моноцитов до и после кратковременного общего охлаждения

Figure 1. Monocytogram of blood at people with the normal maintenance of monocytes before short-term general cooling

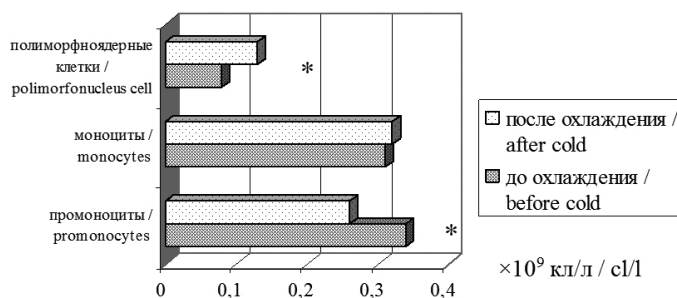


Рис. 2. Моноцитогамма крови у людей с фоновым моноцитозом до и после кратковременного общего охлаждения, * $p<0,05$

Figure 2. Monocytogram of blood at people with a background monocytosis before short-term general cooling, * $p<0,05$

Можно предположить, что у лиц с фоновым моноцитозом в периферической венозной крови происходит селективное клеточное перераспределение, при котором промоноциты перемещаются в пристеночный пул для дальнейшей миграции в ткани в случае пролонги-

рования холодного воздействия, а в кровотоке увеличивается содержание апоптотических полиморфноядерных клеток. Вероятно, эти же реакции происходят и при нормальном содержании моноцитов, а в случаях моноцитоза реакция становится очевидной. Однако, случаи моноцитозов далеко не равнозначны: в большинстве увеличение содержания моноцитов происходит за счет клеток, секретирующих медиаторы превентивного воспаления. Известно, что моноциты представлены несколькими фенотипами: преимущественно фагоцитирующими и клетками слабо активными в фагоцитозе, но секретирующими огромное разнообразие биологически активных медиаторов и цитокинов [17-18].

В нашем исследовании моноцитоз ассоциирован с более высоким содержанием зрелых Т-клеток (CD3+), активированных их фенотипов, а также Т-хелперов (табл.), что ещё раз подтверждает мнение о реакции преимущественно секретирующих клеток. Вне зависимости от наличия или отсутствия фонового моноцитоза после воздействия холодного фактора признаков стимуляции функциональной активности лимфоцитов не установлено.

Апоптоз является физиологической реакцией, регулирующей пролиферацию, регенерацию, а также удаление из организма поврежденных, трансформированных клеток и клеток, выполнивших свои функциональные обязанности [19-21]. В данной работе моноцитоз ассоциирован с увеличением активности апоптоза моноцитов, что подтверждает его регуляторные функции по сохранению клеточного гомеостаза. Холодовой фактор увеличивает апоптоз моноцитов в случаях фонового моноцитоза; при нормальном содержании моноцитов в крови статистически значимого увеличения активности апоптоза моноцитов нами не установлено. Возможно, это объясняется тем, что циркулирующих моноцитов в крови мало, основной пул моноцитов находится в тканях и поэтому слабо выраженные реакции с их стороны в венозной крови не выявляются.

После общего охлаждения у лиц с фоновым моноцитозом происходит снижение интенсивности фагоцитарной реакции и повышение в крови IL-1 β (табл.). Другими словами, при фоновом моноцитозе влияние общего охлаждения ещё более активизирует (продолжает) реакцию секретирующих клеток моноцитарного ряда. Влияние холода при отсутствии моноцитоза также проявляется снижением фагоцитарной активности без реакции со стороны IL-1 β , но с повышением концентрации TNF α . Известно, что IL-1 β в синергизме с TNF α активирует фагоцитоз и [22-25], усиливает активность выделения провоспалительных цитокинов макрофагами [26]. Все вышесказанное свидетельствует о том, что в реакции организма на холодный фактор участвуют преимущественно моноциты секреторного типа.

Заключение

Моноцитоз обеспечивается секретирующими моноцитами с низкой фагоцитарной активностью, ассоциирован с повышением содержания в венозной крови зрелых и активированных Т- и В-лимфоцитов, IL-6 и регулируется повышением активности апоптоза этих клеток. Выявлены различия реакции на холодовой фактор в зависимости от исходного фонового содержания циркулирующих моноцитов: при нормальном содержании моноцитов наблюдается снижение содержания зрелых Т-клеток, фагоцитарной активности, а

также TNF α ; на фоне моноцитоза выше концентрации зрелых, активированных и дифференцированных Т-клеток, цитокиновая реакция ограничивается повышением содержания IL-1 β .

Работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований по теме лаборатории экологической иммунологии Института физиологии природных адаптаций ФИЦКИА РАН (№0409-2016-0008) № гос. регистрации АААА-А17-117033010124-7.

ЛИТЕРАТУРА

1. Деряпа Н.Р., Рябинин И.Ф. Адаптация человека в полярных районах земли. – Л.: Медицина, 1977. – 296 с.
2. Афанасьева Р.Ф. Холодовой стресс и его профилактика / Р.Ф. Афанасьева, О.В. Бурмистрова // Мед. труда и пром. экология. – 2001. – № 8. – С.10–15.
3. Bailey S.R. Reactive oxygen species from smooth muscle mitochondria initiate cold-induced constriction of cutaneous arteries / S.R. Bailey, S. Mitra, S. Flavahan, et al. // Amer. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 2005. – Vol. 289, Is. 1. – P. 243–250.
4. LeBlanc J. Plasma catecholamines and cardiovascular responses to cold and mental activity / J. LeBlanc, J. Cote, M. Jobin, et al. // J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol. – 1979. – Vol. 47, Is. 6. – P. 1207–1211.
5. Radomski M.W. Hormone response of normal and intermittent cold-preadapted humans to continuous cold / Radomski M.W., Boutelier C. // J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol. – 1982. – Vol. 53, Is. 3. – P. 610–616.
6. Brenner I.K. Immune changes in humans during cold exposure: effects of prior heating and exercise / I.K. Brenner, J.W. Castellani, C. Gabaree, et al. // J. Appl. Physiol. – 1999. – Vol. 87. – P. 699–710.
7. Lans A.A. Cold acclimation affects immune composition in skeletal muscle of healthy lean subjects / A.A. Lans, M.R. Boon, M.C. Haks, et al. // Physiol. Reports. – 2015. – Vol. 3, Is. 7. – e12394.
8. 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.
9. Беседин И.М. Моделирующий эффект температурных воздействий слабой интенсивности на психонервноиммуноэндокринную систему тепловыводящего 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
10. Добродеева Л.К. Иммунологическое районирование. – Сыктывкар: КНЦ, 2001. – С. 56.
11. Правада Н.С. Клинико-иммунологическая ха-

REFERENCES

1. Deryapa N.R., Ryabinin I.F. Adaptaciya cheloveka v polyarnyh rajonah zemli. L.: Medicina, 1977. 296 p. (In Russ).
2. Afanas'eva R.F. Holodovoj stress i ego profilaktika. R.F. Afanas'eva, O.V. Burmistrova. Med. truda i prom. ehkologiya. 2001. No. 8. pp.10–15. (In Russ)
3. Bailey S.R. Reactive oxygen species from smooth muscle mitochondria initiate cold-induced constriction of cutaneous arteries. S.R. Bailey, S. Mitra, S. Flavahan. Amer. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. 2005. Vol. 289, Is. 1. pp. 243–250.
4. LeBlanc J. Plasma catecholamines and cardiovascular responses to cold and mental activity. J. LeBlanc, J. Cote, M. Jobin. J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol. 1979. Vol. 47, Is. 6. pp. 1207–1211.
5. Radomski M.W. Hormone response of normal and intermittent cold-preadapted humans to continuous cold. Radomski M.W., Boutelier C. J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol. 1982. Vol. 53, Is. 3. pp. 610–616.
6. Brenner I.K. Immune changes in humans during cold exposure: effects of prior heating and exercise. I.K. Brenner, J.W. Castellani, C. Gabaree. J. Appl. Physiol. 1999. Vol. 87. P. 699–710.
7. Lans A.A. Cold acclimation affects immune composition in skeletal muscle of healthy lean subjects. A.A. Lans, M.R. Boon, M.C. Haks. Physiol. Reports. 2015. Vol. 3, Is. 7. e12394.
8. Kalyonova L.F. Vliyanie kratkovremennyh lokal'nyh teplovyh i holodovyh aplikacij na oblast' grudnoj kletki na immunofiziologicheskie parametry organizma v ehksperimente. L.F. Kalyonova, M.A. Novikova. Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny. 2012. Vol. 154, No. 12. pp. 737–740. (In Russ)
9. Besedin I.M. Modeliruyushchij ehffekt temperaturnyh vozdeystvij slaboj intensivnosti na psihonervnoimmunoehndokrinnuyu sistemu teplovovodnykh organizma. I.M. Besedin, A.S. Bazhin, V.P. Mel'nikov. Vestnik Tyumenskogo gosudarstvennogo universiteta. 2016. Vol. 2, No. 2. pp. 144–159. doi: 10.21684/2411-7927-2016-2-2-144-159. (In Russ)
10. Dobrodeeva L.K. Immunologicheskoe rajonirovanie. Syktyvkar: KNC, 2001. p. 56. (In Russian)
11. Pravada N.S. Kliniko-immunologicheskaya harakteristika pacientov s rasprostranennymi formami

рактеристика пациентов с распространенными формами туберкулёза лёгких / Н.С. Правада, А.М. Будрицкий // Вестник Витебского гос. мед. Университета. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 83–90.

12. Постаногова Н.О. Показатели крови у детей с инфекционным мононуклеозом в зависимости от этиологии заболевания в остром периоде и катамнезе / Н.О. Постаногова, Л.В. Софронова // Вопросы практической педиатрии – 2016. – Т. 11, № 3. – С. 22–25.

13. Zhang Y. CCR2+ Inflammatory monocytes are recruited to yersinia pseudotuberculosis pyogranulomas and dictate adaptive responses at the expense of innate immunity during oral infection / Y. Zhang, C. Khairallah, B.S. Sheridan, et al. // Infection and Immunity. – 2018. – Vol. 86, Is. 10. – e00509-18. doi: 10.1128/IAI.00509-18.

14. Коростелев А.Н. Некоторые первичные доброкачественные и злокачественные опухоли сердца (диагностика, клиника, хирургическое лечение) / А.Н. Коростелев, А.Ю. Кипренский, Ю.В. Кипренский и др. // Хирургия. – 2015. – № 1. – С. 22–29.

15. Фрейдлин И.С. Иммунная система и её дефекты. – СПб., 1998. – 110 с.

16. Земсков А.М. Принципы дифференцированной иммунотерапии гнойно-воспалительных заболеваний различного генеза / А.М. Земсков, В.А. Земскова, М.А. Земсков и др. // Вестник новых медицинских технологий. – 2015. – Т. 22, № 2. – С. 82–85.

17. Вассерман Е.Н. SP-D контролирует баланс Th1 и Th2 цитокинов и обладает признаками эндогенного репрограммирования макрофагов / Е.Н. Вассерман, С.В. Лямина, Ш.Л. Шемшелашвили и др. // Фунд. Исслед. – 2010. – № 6. – С. 28–36.

18. Старикова Э.А. Особенности адгезии к эндотелиальным клеткам субпопуляций моноцитов CD14+CD16+ и CD14+CD16- человека / Э.А. Старикова, А.М. Лебедева, И.С. Фрейдлин // Цитология. – 2010. – № 5. – С. 380–383.

19. Барышников А.Ю. Иммунологические проблемы апоптоза / А.Ю. Барышников, Ю.В. Шишкин. – М.: Эдиториал УРСС, 2002. – 320 с.

20. Лушников Е.Ф. Гибель клетки (апоптоз) / Е.Ф. Лушников, А.Ю. Абросимов – М.: Медицина, 2001. – 192 с.

21. Jacobson M.D. Apoptosis the molecular biology of programmed cell death / M.D. Jacobson, N. McCarthy. – Oxford University Press, 2002. – 321 p.

22. Wannemuhler M.J. Detection of tumor necrosis factor a from porcine alveolar macrophages using an L929 fibroblast bioassay / M.J. Wannemuhler, T.W. Molitor // J. Immunol. Meth. – 1991. – Vol. 140. – P. 15–22.

23. Casares N. Caspase-dependent immunogenicity of doxorubic-induced cell death / N. Casares, M.O. Pequignot, A. Tesniere // J. Exp. Med. – 2005. – Vol. 202, Is. 12. – 1691–1701.

24. DeMarco R. Tumor-stimulated release of tumor necrosis factor-alpha by human monocyte-derived macrophages / R. DeMarco, J.E. Ensor, J.D. Hasday // Cell

tuberkulyoza lyogkih. N.S. Pravada, A.M. Budrickij. Vestnik Vitebskogo gos. med. Universiteta. 2015. Vol. 14, No. 1. pp. 83–90. (In Russ)

12. Postanogova N.O. Pokazateli krovi u detej s infekcionnym mononukleozom v zavisimosti ot ehtiologii zabolevaniya v ostrom periode i katamneze. N.O. Postanogova, L.V. Sofronova. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2016. Vol. 11, No. 3. pp. 22–25. (In Russ)

13. Zhang Y. CCR2+ Inflammatory monocytes are recruited to yersinia pseudotuberculosis pyogranulomas and dictate adaptive responses at the expense of innate immunity during oral infection. Y. Zhang, C. Khairallah, B.S. Sheridan. Infection and Immunity. 2018. Vol. 86, Is. 10. e00509-18. doi: 10.1128/IAI.00509-18.

14. Korostelev A.N. Nekotorye pervichnye dobrokachestvennyye i zlokachestvennyye opuholi serdca (diagnostika, klinika, hirurgicheskoe lechenie). A.N. Korostelev, A.YU. Kiprenskij, YU.V. Kiprenskij. Hirurgiya. 2015. No. 1. pp. 22–29. (In Russ)

15. Frejdlin I.S. Immunnaya sistema i eyo defekty. SPb., 1998. 110 p. (In Russ)

16. Zemskov A.M. Principy differencirovannoj immunoterapii gnojno-vospalitel'nyh zabolevanij razlichnogo geneza. A.M. Zemskov, V.A. Zemskova, M.A. Zemskov. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. 2015. Vol. 22, No. 2. pp. 82–85. (In Russ)

17. Vasserman E.N. SP-D kontroliruet balans Th1 i Th2 citokinov i obladaet priznakami ehndogenno reprogramirovaniya makrofagov. E.N. Vasserman, S.V. Lyamina, SH.L. SHemshelashvili. Fund. Issled. 2010. No. 6. pp. 28–36. (In Russ)

18. Starikova E.H.A. Osobennosti adgezii k ehndotelial'nym kletkam subpopulyacij monocitov CD14+CD16+ i CD14+CD16- cheloveka. E.H.A. Starikova, A.M. Lebedeva, I.S. Frejdlin. Citologiya. 2010. No. 5. pp. 380–383. (In Russ)

19. Baryshnikov A.YU. Immunologicheskie problemy apoptoza. A.YU. Baryshnikov, YU.V. SHishkin. M.: EHditorial URSS, 2002. 320 p. (In Russian)

20. Lushnikov E.F. Gibel' kletki (apoptoz). E.F. Lushnikov, A.YU. Abrosimov. M.: Medicina, 2001. 192 p. (In Russ)

21. Jacobson M.D. Apoptosis the molecular biology of programmed cell death. M.D. Jacobson, N. McCarthy. Oxford University Press, 2002. 321 p.

22. Wannemuhler M.J. Detection of tumor necrosis factor a from porcine alveolar macrophages using an L929 fibroblast bioassay. M.J. Wannemuhler, T.W. Molitor. J. Immunol. Meth. 1991. Vol. 140. pp. 15–22.

23. Casares N. Caspase-dependent immunogenicity of doxorubic-induced cell death. N. Casares, M.O. Pequignot, A. Tesniere. J. Exp. Med. 2005. Vol. 202, Is. 12, pp. 1691–1701.

24. DeMarco R. Tumor-stimulated release of tumor necrosis factor-alpha by human monocyte-derived macrophages. R. DeMarco, J.E. Ensor, J.D. Hasday. Cell Immunol. 1992. Vol. 214. pp. 157–481.

Immunol. – 1992. – Vol. 214. – P. 157–481.

25. Малайцев В.В. Индуцируемая опухолевыми клетками активация системы врожденного иммунитета в популяции клеток селезенки интактных мышей *in vitro* / В.В. Малайцев, И.М. Богданова // Иммунология. – 2014. – № 5. – С. 247–250.

26. Curtsinger J.M. Autocrine IFN- γ promotes naïve CD8 T cell differentiation and synergizes with IFN α to stimulate strong function / J.M. Curtsinger, P. Agarwal, D.C. Lins, et al. // J. Immunol. – 2012. – Vol. 189, Is. 2. – P. 659–668.

25. Malajcev V.V. Induciruemaya opuholevymi kletkami aktivaciya sistemy vrozhdennogo immuniteta v populyacii kletok selezenki intaktnyh myshej *in vitro*. V.V. Malajcev, I.M. Bogdanova. Immunologiya. 2014. No. 5. pp. 247–250. (In Russian)

26. Curtsinger J.M. Autocrine IFN- γ promotes naïve CD8 T cell differentiation and synergizes with IFN α to stimulate strong function. J.M. Curtsinger, P. Agarwal, D.C. Lins. J. Immunol. 2012. Vol. 189, Is. 2. pp. 659–668.

Автор

Ставинская Ольга Александровна

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

Кандидат биологических наук, старший научный сотрудник

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

ifpa-olga@mail.ru

Author

Ol'ga A. Stavinskaya

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

Cand. Sci. (Biology), Senior scientific researcher

Lomonosova pr. 249 Arhangel'sk Russian Federation 163000

ifpa-olga@mail.ru