

УДК [612.112+612.014.43](57.017.322)

ВЛИЯНИЕ ОБЩЕГО ОХЛАЖДЕНИЯ НА ФОРМИРОВАНИЕ АДАПТИВНЫХ РЕАКЦИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФОНОВОГО УРОВНЯ ЛИМФОЦИТОВ С МАРКЕРАМИ РАННЕЙ АКТИВАЦИИ

© 2025 г. В. П. Патракеева[@], Е. В. Контиевская

Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики им. акад. Н.П. Лаверова,
Институт физиологии природных адаптаций, Никольский пр., д. 20, г. Архангельск, 163020 Россия

[@]E-mail: patrakeewa.veronika@yandex.ru

Поступила в редакцию 05.04.2024 г.

После доработки 27.06.2024 г.

Принята к публикации 28.06.2024 г.

Проведено изучение особенностей формирования адаптивных реакций в ответ на кратковременное общее охлаждение у практически здоровых лиц в зависимости от фонового уровня лимфоцитов с маркерами ранней активации. Показано, что повышенный фоновый уровень активированных лимфоцитов с рецепторами к IL-2 и трансферрину ассоциируется с активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, в то время как более низкий уровень – с симпатико-адреналово-медуллярной осью. Вне зависимости от уровня активации лимфоцитов у обследованных регистрируются схожие гемодинамические реакции, связанные с сохранением теплового гомеостаза и активацией механизмов термогенеза. Низкое содержание лимфоцитов с маркерами ранней активации повышает риск хронизации инфекционных процессов у людей, проживающих на Севере, за счет более высокого фонового уровня общего воспаления (С-реактивного белка, внеклеточной АТФ и LCR), без повышения фагоцитарной и секреторной активности нейтрофилов, а также с нарастанием тканевой гипоксии после холодового воздействия.

Ключевые слова: иммунный ответ, охлаждение, активированные лимфоциты, рецептор к трансферрину, рецептор к IL-2, маркеры ранней активации, адаптация

DOI: 10.31857/S1026347025010069

Эффективность иммунного ответа зависит от уровня активации иммунокомпетентных клеток. Дисбаланс содержания активированных лимфоцитов лежит в основе аутоиммунных, аллергических и онкологических патологий (Ferreira *et al.*, 2017; Kunisada *et al.*, 2017; Mocellin *et al.*, 2021; Bergsland *et al.*, 2022; Marques *et al.*, 2022; Nogueira *et al.*, 2024). Для людей, проживающих на Севере, характерно более высокое содержание зрелых и активированных лимфоцитов с рецепторами к IL-2 (CD25), трансферрину (CD71) и главному комплексу гистосовместимости класса II (HLA-DR). Однако в период полярной ночи регистрируется их снижение, в этот же период чаще регистрируются обострения хронических заболеваний (Dobrodeeva *et al.*, 2021). Концентрация иммунокомпетентных клеток в циркуляции изменяется в зависимости от необходимости организма адаптироваться к изменяющимся условиям среды и поддерживать гомеостаз. Даже незначительные колебания внешних факторов отражаются

на содержании лейкоцитов еще до появления признаков патологического состояния.

Важную роль как во врожденном, так и в адаптивном иммунитете играет железо. Косвенными показателями депо железа являются железосодержащие белки – ферритин, трансферрин, лактоферрин. Активация Т-клеток регулируется поглощением железа через рецептор – TfR1 (CD71) по IL-2-зависимому пути. Недостаток железа ингибирует пролиферацию Т-клеток, увеличивая пролиферацию В-лимфоцитов. Нарушение эндцитоза железа вследствие мутации гена TfR1 или Н-цепи ферритина связано со снижением числа зрелых Т-лимфоцитов, функциональными дефектами Т-клеток и формированием комбинированного иммунодефицита (Vanoaica *et al.*, 2014; Jabara *et al.*, 2016; Kawabata, 2019; Knobloch *et al.*, 2020). Повышенный уровень рецептора к трансферрину CD71 приводит к усилению внутриклеточного транспорта железа, в результате чего формируется дисбаланс железа и активных форм

кислорода, что может быть причиной гибели Трег клеток (Feng *et al.*, 2021). Таким образом, оценка изменения уровня железосодержащих белков важна при регуляции активации лейкоцитов крови.

Цель исследования — определить особенности автоматических адаптивных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы, лейкоцитов крови и железосодержащих белков у практически здоровых людей в ответ на общее охлаждение в зависимости от фонового уровня активированных лимфоцитов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 176 человек с оценкой гематологических и иммунологических показателей до и после общего охлаждения (в течение 5 минут при -25°C в холодильной камере УШЗ-25Н «Ксирон холод», Россия). Обследуемые находились в хлопковой одежде под постоянным видеонаблюдением. Волонтеры не имели на период исследования острых и обострения хронических заболеваний, ранее и в настоящее время не занимались закаливанием. У обследованных до и сразу после общего охлаждения проводилось измерение температуры лба и тыльной стороны ладони, артериального давления и частоты сердечных сокращений. Забор крови проводил квалифицированный медперсонал до общего охлаждения и сразу после выхода из холодильной камеры. Исследование проводили утром с 8 до 10 ч строго натощак. Сыворотку и плазму крови отделяли центрифугированием, образцы однократно замораживали при температуре -20°C . Лейкограмму определяли на гематологическом анализаторе XS-1000i (Sysmex, Япония). Методом иммуноферментного анализа определяли содержание

адреналина (IBL, Германия), норадреналина (IBL, Германия), дофамина (IBL, Германия), кортизола (DBC, Канада), ирисина (BioVendor, Чехия), внеклеточной АТФ (Cloud-Clone Corp., США), ферритина (ORGENTEC Diagnostika, Германия), лактоферрина (HycultBiotech, США), трансферрина (AssayPro, США), С-реактивного белка (AccuBind, США). Оценку результатов проводили на иммуноферментном анализаторе Multiskan FC (Thermo Scientific, Финляндия). Уровень апоптоза и некроза лимфоцитов определяли на проточном цитофлуориметре Epics XL (Beckman Coulter, США) методом двойного окрашивания аннексином-V (AnV) и пропидиумом йодидом (PI), с учетом не менее 5000 клеток. Оценку результатов проводили по окрашиванию клеток: живые клетки — $\text{AnV}^{-}/\text{PI}^{-}$, апоптоз — $\text{AnV}^{+}/\text{PI}^{-}$, некроз — $\text{AnV}^{-}/\text{PI}^{+}$. Фенотипирование лимфоцитов с определением маркеров CD3^{+} , CD25^{+} , CD71^{+} проведено методом проточной цитометрии на проточном цитометре Epics XL (Beckman Coulter, США), с гейтированием по CD45^{+} . Изучение проведено в двух группах в зависимости от фонового уровня активированных лимфоцитов. Кластерным анализом методом к-средних выделено 2 кластера по уровню содержания лимфоцитов с маркерами активации CD25 и CD71 . Группы достоверно не различались по возрасту ($30,89 \pm 1,24$ и $29,28 \pm 2,74$ года в первой и второй группах соответственно). Результаты исследования обработаны с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). Для описания данных использовали медиану (Me) и 25–75-й перцентили. Статистическую значимость различий определяли с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным 0.05.

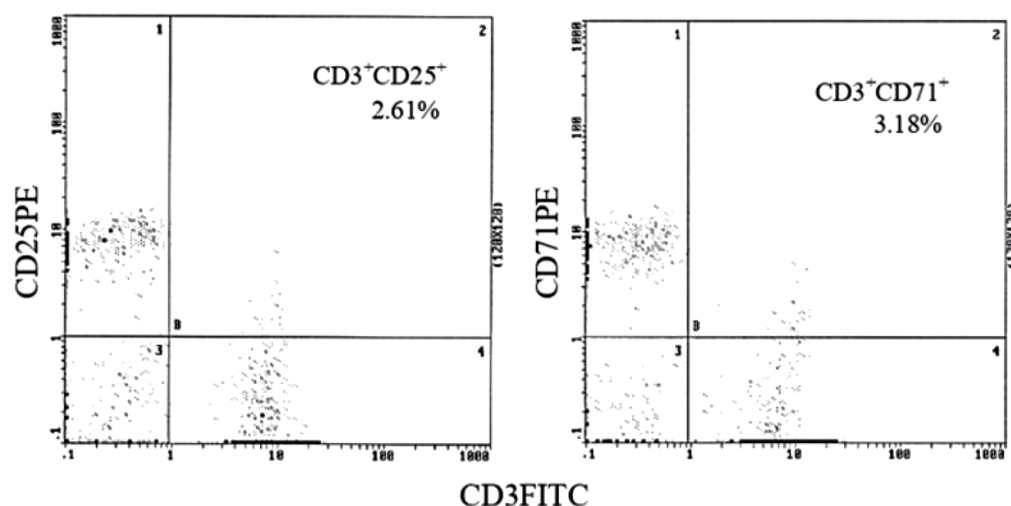


Рис. 1. Пример цитофлюорограммы при оценке уровня лимфоцитов с маркерами CD25^{+} и CD71^{+} (первый кластер)

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Кластерным анализом методом к-средних выделено 2 кластера по уровню в периферической крови лимфоцитов с маркерами ранней активации CD25 и CD71. Первый кластер (1 группа, $n = 87$) с относительно пониженным уровнем активированных лимфоцитов: $CD25^+ - 0.11(0.07-0.14) \times 10^9$ кл/л; $CD71^+ - 0.10(0.07-0.12) \times 10^9$ кл/л (рис. 1). Второй кластер (2 группа, $n = 89$) с относительно повышенным уровнем клеток с маркерами ранней активации: $CD25^+ - 0.25(0.19-0.29) \times 10^9$ кл/л ($p_{1-2} < 0.001$); $CD71^+ - 0.26(0.18-0.12) \times 10^9$ кл/л ($p_{1-2} < 0.001$) (рис. 2). В группах проведен анализ гемограммы. Установлено, что повышение активации лимфоцитов происходит на фоне более высокого фонового уровня лейкоцитов, преимущественно за счет лимфоцитов, моноцитов и базофилов (табл. 1). Частота выявления лимфопении (содержание лимфоцитов менее 1.5×10^9 кл/л) в первой

группе — $63.64 \pm 4.15\%$, $12.50 \pm 2.35\%$ — во второй. Частота регистрации нейтропении (содержание нейтрофилов менее 2.0×10^9 кл/л) достоверно не различается и составила $18.42 \pm 1.34\%$ и $20.41 \pm 2.15\%$ в первой и второй группах соответственно.

Активность иммунокомпетентных клеток подвержена гормональному влиянию. Показано, что повышение экспрессии маркеров активации лимфоцитов ассоциировано со снижением концентрации катехоламинов при более высоком уровне кортизола (рис. 3). Влияние кортизола на функциональную активность иммунокомпетентных клеток может быть обусловлено способностью данного гормона стабилизировать мембрану клеток, снижать активность теломеразы в активированных Т-лимфоцитах как при первичной стимуляции, так и при стимуляции ранее активированных клеток, приводя к репликативному старению Т-лимфоцитов памяти. Кроме того, кортизол оказывает иммуносупрессивное воздействие

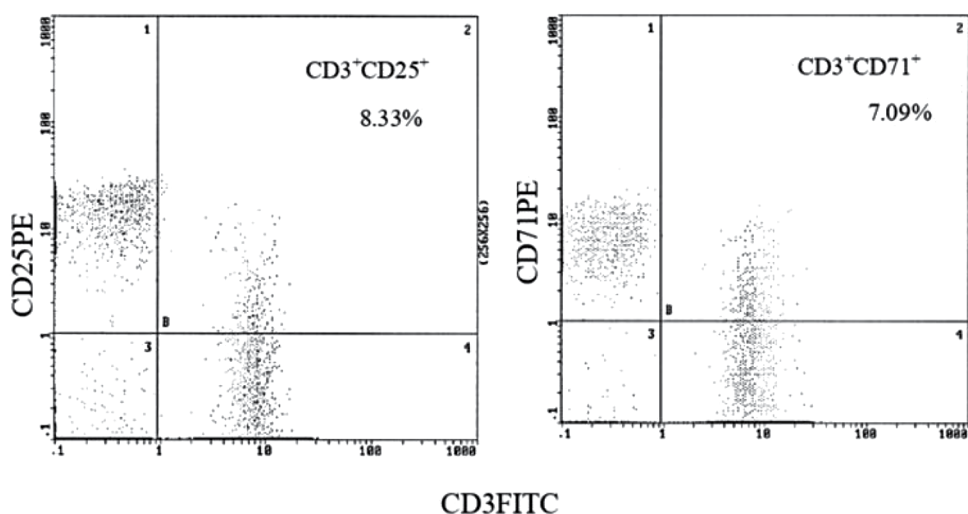


Рис. 2. Пример цитофлюорограммы при оценке уровня лимфоцитов с маркерами CD25+ и CD71+ (второй кластер)

Таблица. 1. Содержание клеток в периферической крови в группах сравнения, Ме(25–75)

Показатель, 10^9 кл/л	1 группа (пониженный уровень) $n = 87$	2 группа (повышенный уровень) $n = 89$	Достоверность различий, p
Лейкоциты	4.96(4.12–5.97)	5.96(4.97–7.16)	0.001
Лимфоциты	1.46(1.22–1.98)	2.42(1.90–2.78)	0.001
Нейтрофилы	2.71(2.11–3.13)	2.96(2.21–3.81)	—
Сегментоядерные	2.61(1.98–3.04)	2.69(2.20–3.02)	—
Палочкоядерные	0.15(0.11–0.25)	0.17(0.14–0.27)	—
Моноциты	0.47(0.38–0.53)	0.54(0.44–0.69)	0.002
Эозинофилы	0.13(0.07–0.20)	0.13(0.09–0.17)	—
Базофилы	0.02(0.01–0.03)	0.03(0.01–0.04)	0.05

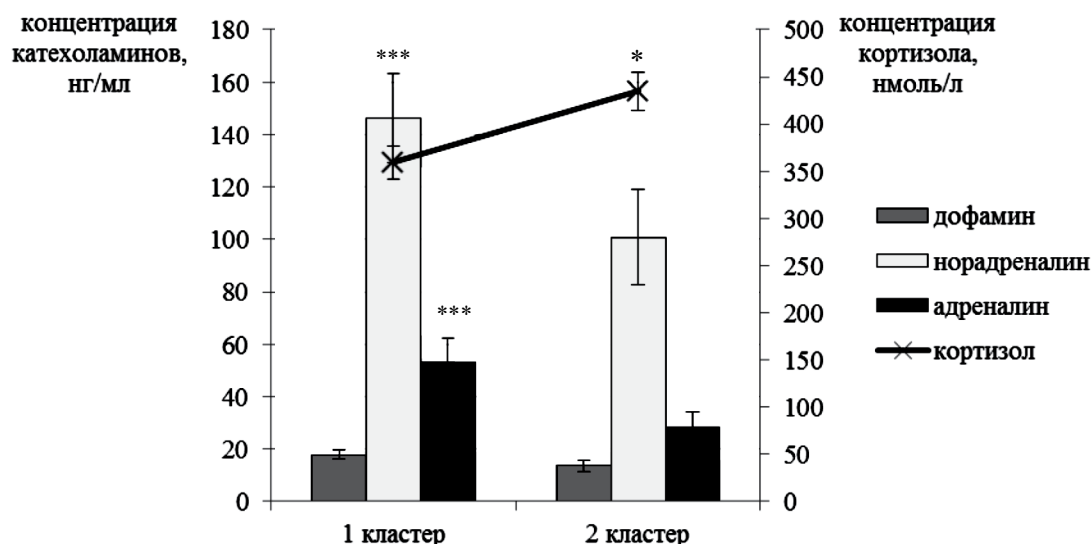


Рис. 3. Концентрация катехоламинов и кортизола в группах в зависимости от уровня активированных клеток, * – $p < 0.05$, *** – $p < 0.01$

за счет снижения Foxp3 и TGF- β в лимфоцитах (Luo *et al.*, 2023). Влияние со стороны симпатoadреналовой оси связано с повышением активности сукцинатдегидрогеназы и ингибированием активности α -кетоглутаратдегидрогеназного комплекса в митохондриях лимфоцитов периферической крови, что приводит к снижению окислительное фосфорилирование в митохондриях. Есть данные о том, что накопление норадреналина в крови связано с дефицитом Fe, а также с потерей адаптивной терморегуляции (Dillmann *et al.*, 1979).

Повышение уровня лимфоцитов с маркерами активации происходит на фоне более высокого общего уровня лимфоцитов в циркуляции, что

может быть связано с изменением активности программируемой гибели клеток. Не установлено достоверных различий в уровне воспалительного варианта гибели клеток – некроза (AnV-/PI⁺). Для второй группы (повышенный уровень активации) характерно увеличение программируемой гибели клеток – апоптоза, что является компенсаторной физиологической реакцией в регуляции числа лимфоцитов, предупреждающей развитие лимфопролиферативных реакций и лимфоцитоза (рис. 4).

Снижение уровня лимфоцитов с маркерами ранней активации ассоциировано с более высоким фоновым уровнем провоспалительного

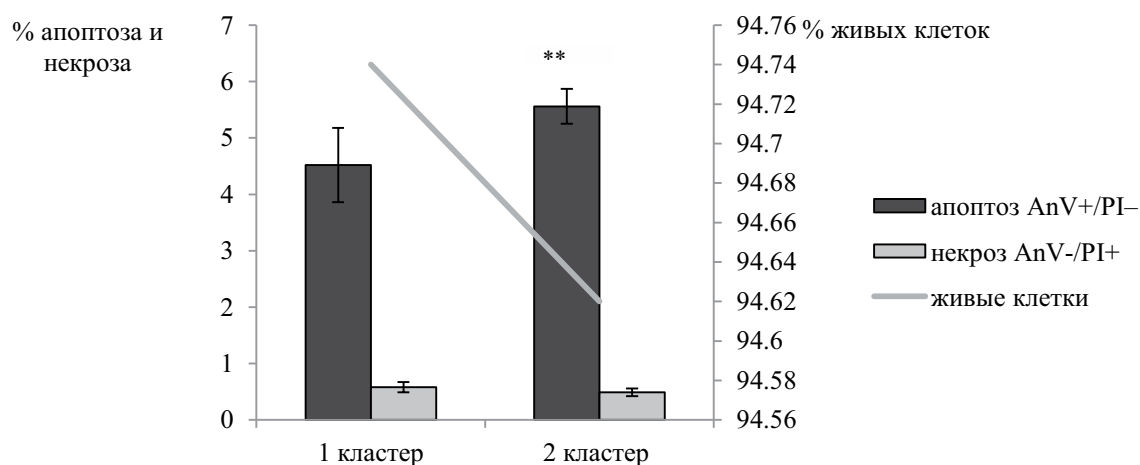


Рис. 4. Содержание лимфоцитов с признаками апоптоза и некротизированных клеток в группах в зависимости от уровня активированных клеток, ** – $p < 0.01$

маркера — С-реактивного белка и составило 2.29(1.01–2.15) мкг/мл против 1.62(1.96–1.37) мкг/мл, $p < 0.05$. С-реактивный белок является маркером системного воспаления, предиктором сердечно-сосудистых патологий. В последние годы оценка соотношения абсолютного содержания лимфоцитов и концентрации С-реактивного белка рассматривается как новый биомаркер воспаления (LCR) для прогнозирования и диагностики различных заболеваний (Chen *et al.*, 2023; He *et al.*, 2023; Qian *et al.*, 2023; Vuillaume *et al.*, 2023). Уровни С-реактивного белка в группах различались, но находились в пределах физиологической нормы. Расчет маркера LCR показал, что низкий уровень активированности лимфоцитов ассоциирован с более высоким LCR и составил 1.46 против 0.66 во второй группе ($p < 0.01$), что может свидетельствовать о повышении риска системного воспаления.

Определено содержание внеклеточной АТФ в сыворотке крови. Показано, что повышение уровня активированности лимфоцитов ассоциировано с более низкими концентрациями внеклеточной АТФ — 75.32(69.69–85.79) нг/мл, тогда как в группе сравнения — 97.31(102.44–126.50) нг/мл ($p < 0.01$). Высвобождение АТФ из различных клеток во внеклеточное пространство возможно при патологических состояниях (гипоксия, ишемия, воспаление и др.), лизисе клеток, апоптозе и некрозе, а также при активации порообразующих коннексин-, аннексин- и паннексиновых каналов (Sawada *et al.*, 2008; Moriyama *et al.*, 2017; Jiang *et al.*, 2023; Kobayashi *et al.*, 2023). Внеклеточная АТФ является провоспалительной молекулой, работает как хемоаттрактант для иммунокомпетентных клеток,

влияя на их миграционную и функциональную активность. Повышение уровня внеклеточной АТФ активирует нейтрофилы к образованию внеклеточных ловушек, однако гиперактивация их может привести к разрушению тканей и усилению воспалительной реакции.

Группы достоверно различались по уровню железосодержащих белков трансферрина, ферритина и лактоферрина (рис. 5). Для более низкого уровня активации лимфоцитов характерно повышение концентрации трансферрина на фоне более низких уровней лактоферрина. Достоверных различий в уровне ферритина не установлено. Железосодержащие белки играют значимую роль в функционировании иммунокомпетентных клеток. Лактоферрин, связываясь с Т-клетками, индуцирует протеинкиназы p56lck и MAP-киназу, контролирующие экспрессию CD4, увеличивая пролиферацию стимулированных лимфоцитов (Mazurier *et al.*, 1989; Bi *et al.*, 1997; Kowalczyk *et al.*, 2022). Ферритин является, с одной стороны, депо для железа и используется в качестве косвенного критерия оценки железообеспеченности, с другой стороны — маркером острой фазы воспаления, и повышение уровня ферритина в крови может быть связано с деструкцией тканей при воспалении. Повышенный уровень трансферрина отражает дефицит железа в тканях и тканевую гипоксию. Сохранение его высокой концентрации в крови повышает риск гиперкоагуляции и сердечно-сосудистой патологии.

После общего охлаждения в обеих группах регистрируется адаптивная реакция со стороны сердечно-сосудистой системы с повышением артериального давления (рис. 6). Частота сердечных

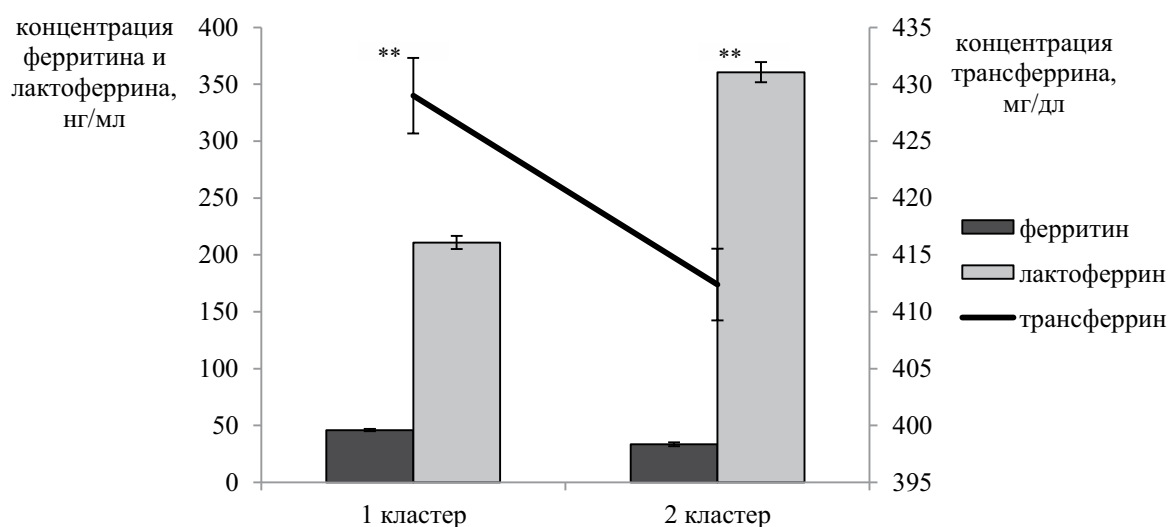


Рис. 5. Содержание ферритина, лактоферрина и трансферрина в группах в зависимости от уровня активированных клеток, ** — $p < 0.01$

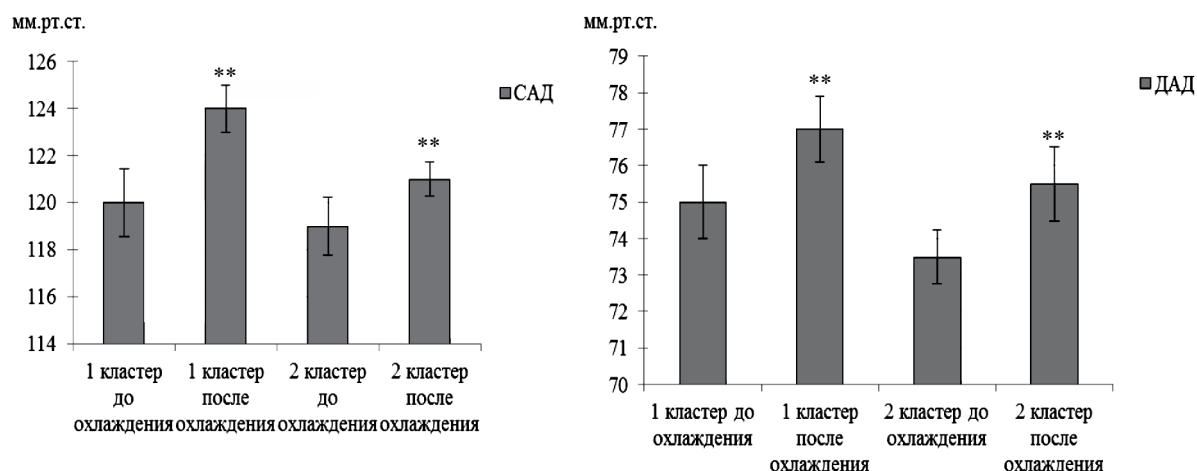


Рис. 6. Изменение артериального давления в группах в зависимости от уровня активированных клеток, ** — $p < 0.01$

сокращений снижается в 1 группе с 77 (73–86) до 75 (69–81) уд./мин ($p < 0.01$); во 2 группе — с 78 (70–87) до 71 (6–80) уд./мин ($p < 0.01$). Температура тела также значительно снизилась в обеих группах (табл. 2).

Со стороны клеток периферической крови регистрируется повышение общего уровня лейкоцитов ($p < 0.01$), нейтрофилов ($p < 0.01$), со снижением числа лимфоцитов ($p < 0.01$) при исходном более высоком уровне активации (рис. 7). При этом изменяется фагоцитарная активность нейтрофильных гранулоцитов, повышается процент активных фагоцитов с 67.37(59.002–74.01) до 70.40(61.00–76.00)% ($p < 0.01$) и интенсивность фагоцитоза с 6.87(4.00–9.30) до 7.72(4.50–10.00) част/кл ($p < 0.01$). В группе сравнения установлено увеличение содержания лейкоцитов ($p < 0.01$) также преимущественно за счет нейтрофильных гранулоцитов ($p < 0.01$), но не регистрируется изменение их фагоцитарной активности (60.78(51.00–70.00) против 59.30(50.00–69.00)% и 4.96(3.00–5.00) против 4.93(3.30–5.50) част/кл. Таким образом, реакция на общее охлаждение обусловлена изменением гемодинамики за счет влияния фонового уровня гормонов срочной и долговременной адаптации, увеличения вазоконстрикции периферических

сосудов. Изменение числа клеток в циркуляции за такой короткий период времени исключает вариант усиления пролиферации и может быть обусловлено либо переходом клеток из маргинального в пристеночный пул, либо миграцией в ткани, а также выходом клеток из депо. Повышение числа нейтрофилов свидетельствует о включении механизмов неспецифической защиты, однако в первой группе не установлено повышения их функциональной активности, что увеличивает риск хронизации инфекционных процессов и усиления реакций превентивного воспаления.

Важным медиатором несократительного термогенеза, а также воспалительной реакции, окислительного стресса и апоптоза клеток является ирисин. В ответ на охлаждение в обеих группах снижается концентрация данного белка в первой с 3.79 ± 0.59 до 2.79 ± 0.38 мкг/мл ($p < 0.01$) и во второй с 3.34 ± 0.88 до 2.37 ± 0.26 мкг/мл ($p < 0.01$). Известно, что на концентрацию ирисина в кровотоке влияют диета и гормоны, тогда как его поглощение и клиренс еще недостаточно изучены (Korta *et al.*, 2019). Связывание ирисина с рецептором α -интегрина активирует внутриклеточный интегрин-зависимый сигнальный путь, включая фосфорилирование киназы фокальной

Таблица. 2. Изменение температуры тела в группах в зависимости от уровня активированных клеток, Me (25–75)

	1 кластер n = 87		2 кластер n = 89	
	До охлаждения	После охлаждения	До охлаждения	После охлаждения
Температура лба, °С	36.50(36.6–36.7)	33.88(32.80–35.01)**	36.47(36.40–36.70)	33.63(32.80–34.20)***
Температура тыльной поверхности ладони, °С	33.08(32.01–33.6)	32.24(32.01–32.05)***	34.15(32.50–35.80)	32.84(32.01–33.60)***

Примечание. Достоверность различий внутри групп: ** — $p < 0.01$, *** — $p < 0.001$.

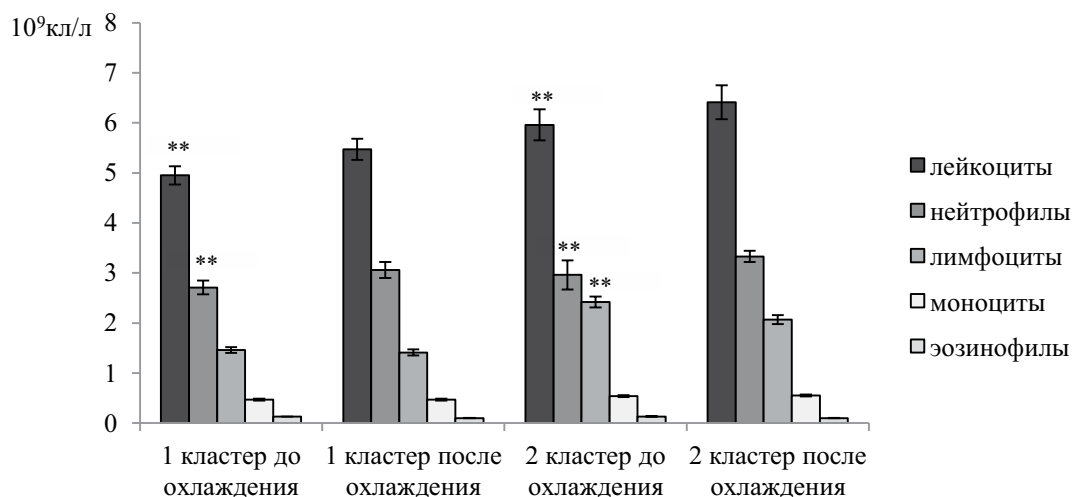


Рис. 7. Уровни лейкоцитов в периферической крови до и после общего охлаждения, ** — $p < 0.01$, достоверность различия внутри групп

адгезии (FAK), внеклеточные сигнал-регулируемые киназы (ERK и MAPK) и активатор транскрипции 3 (STAT3) в различных клетках. Ирисин участвует в метаболизме и терморегуляции всего организма, влияя на секрецию гормонов щитовидной железы. В бурой жировой ткани он усиливает экспрессию PGC-1 α , что приводит к увеличению уровня разобщающего белка-1 (UCP1) и митохондриального дыхания. Экспрессия UCP1 приводит к несократительному термогенезу, который происходит во внутренней митохондриальной мембране бурой и белой жировой

ткани, скелетных мышцах и может составлять до 5% от базального уровня метаболизма (Liu *et al.*, 2022). Митохондриальная экспрессия UCP1 отделяет окислительное фосфорилирование от синтеза АТФ, при этом энергия рассеивается в виде тепла. Таким образом, снижение уровня ирисина может свидетельствовать о включении механизмов терморегуляции в обеих группах.

В ответ на общее охлаждение изменяются концентрации железосодержащих белков. Для группы обследованных с относительно повышенным уровнем активированных лимфоцитов характерно

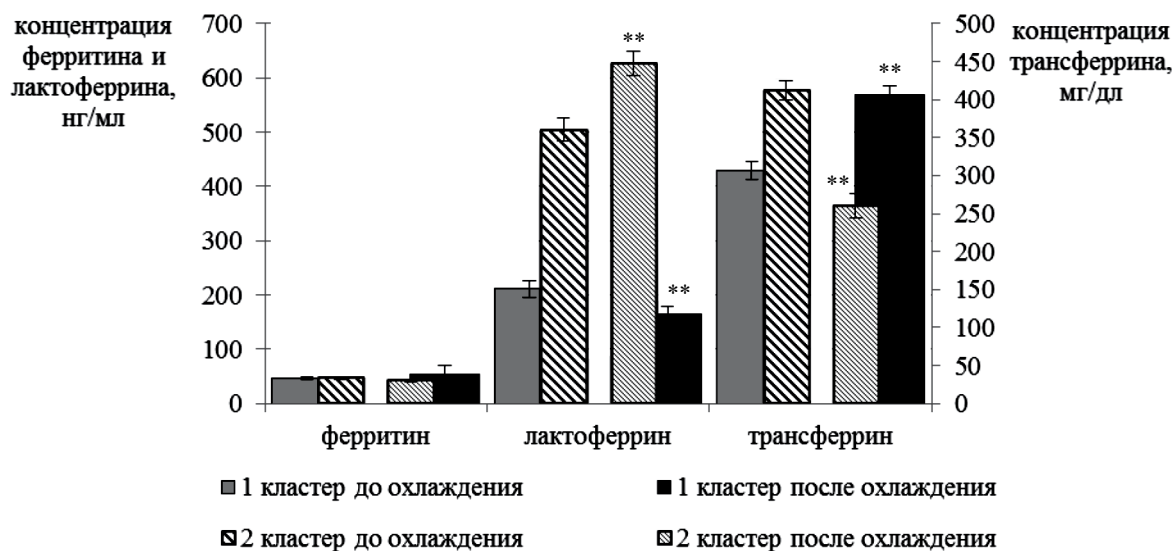


Рис. 8. Концентрации железосодержащих белков до и после общего охлаждения, ** — $p < 0.01$, достоверность различий внутри групп.

снижение содержания трансферрина, при повышении концентрации лактоферрина. Изменения уровня ферритина не установлено (рис. 8). В группе сравнения регистрируется обратная тенденция с повышением концентрации трансферрина при более низких уровнях лактоферрина. Повышение содержания лактоферрина косвенно отражает уровень противомикробной защиты и активации секреторной функции нейтрофилов. В присутствии лактоферрина пролиферирующие клетки медленно переходят в состояние покоя, подвергаясь клеточной дифференцировке. Кроме того, лактоферрин может повышать количество и активность Т- и В-лимфоцитов, натуральных киллеров, стимулировать высвобождение ряда цитокинов, повышать фагоцитарную и цитотоксичность активность моноцитов/макрофагов (McCormick *et al.*, 1991; Duthille *et al.*, 2000; Hwang *et al.*, 2016; Nguyen *et al.*, 2023), индуцировать дифференцировку Foxp3⁺ Treg посредством связывания с рецептором III TGFβ (TβRIII) за счет уменьшения интенсивности сигнала TCR/CD28 (Jang *et al.*, 2023). Роль ферритина в регуляции метаболизма железа заключается во влиянии его на функцию митохондрий в органах, контролирующей энергетический баланс и тепловой гомеостаз. При этом ферритин не регулирует содержание железа в митохондриях, он контролирует клеточный окислительно-восстановительный гомеостаз, вероятно, предотвращая окислительное повреждение митохондрий (Blankenhau *et al.*, 2019). Повышение уровней трансферрина может отражать нарастание тканевой гипоксии в группе с более низкими уровнями лимфоцитов с маркерами ранней активации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что независимо от фонового уровня лимфоцитов с маркерами ранней активации (CD25 и CD71) при кратковременном холодовом воздействии формируются схожие адаптивные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы, что проявляется в повышении артериального давления и снижении частоты сердечных сокращений. В обеих группах обследованных кратковременное общее охлаждение ассоциировано со снижением уровня ирисина, что может свидетельствовать о повышении его утилизации и включении механизмов терморегуляции в поддержании гомеостаза. Уровень активации лимфоцитов подвержен гормональной регуляции со стороны медиаторов срочной и долговременной адаптации. Установлено, что повышенный фоновый уровень активированных лимфоцитов ассоциируется с активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси по уровню кортизола. Более высокий уровень данного гормона (в пределах физиологической

нормы) отражает напряженность обменных процессов у людей, проживающих на Севере, и может оказывать иммуносупрессивное воздействие, стабилизируя мембрану клеток, ослабляя передачу сигналов Т-клеточными рецепторами, снижая пролиферативный потенциал, способствуя формированию клеток с признаками репликативного старения, таким образом подавляя их функциональную активность. При более низком уровне активированных лимфоцитов выше активация симпатико-адреналово-медуллярной оси по уровню катехоламинов. Кроме того, для обследованных в данной группе характерен более высокий уровень общего воспаления по содержанию С-реактивного белка, внеклеточной АТФ и LCR. Общей адаптивной реакцией со стороны клеток периферической крови при охлаждении является повышение числа лейкоцитов, преимущественно за счет увеличения в циркуляции нейтрофильных гранулоцитов. Изменение концентрации железосодержащих белков свидетельствует о повышении противомикробной защиты при более высоком фоновом уровне активированных клеток. Низкий уровень в циркуляции лимфоцитов с маркерами CD25 и CD71 ассоциирован с повышением тканевой гипоксии в ответ на воздействие низких температур. Таким образом, характер реагирования на общее охлаждение взаимосвязан с фоновым уровнем лимфоцитов с маркерами ранней активации. Более высокое содержание таких клеток ассоциировано с включением механизмов терморегуляции, повышением фагоцитарной и секреторной активности нейтрофильных гранулоцитов. Снижение содержания активированных лимфоцитов характеризуется более высоким фоновым уровнем общего воспаления, без повышения функциональной активности нейтрофилов и нарастанием тканевой гипоксии после холодового воздействия.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований по теме лаборатории экологической иммунологии Института физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН (протокол №4 от 7 декабря 2016 г., протокол №6 от 14 февраля 2022 г.), проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации 1975 г. (2013 г.) с письменного согласия волонтеров.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Bergsland C.H., Jeanmougin M., Moosavi S.H., Svindland A., Bruun J., Nesbakken A., Sveen A., Ragnhild A.* Spatial analysis and CD25-expression identify regulatory T cells as predictors of a poor prognosis in colorectal cancer // *Lothe Modern Pathology*. 2022. V. 35. № 9. P. 1236–1246.
- Bi B.Y., Lefebvre A.M., Dus D., Spik G., Mazurier J.* Effect of lactoferrin on proliferation and differentiation of the Jurkat human lymphoblastic T cell line // *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. 1997. V. 45. P. 315–320.
- Blankenhaus B., Braza F., Martins R.* Ferritin regulates organismal energy balance and thermogenesis // *Molecular Metabolism*. 2019. V. 24. P. 64–79. DOI: 10.1016/j.molmet.2019.03.008
- Chen X., Guo W., Diao Z., Huang H., Liu W.* Lymphocyte-to-C reactive protein ratio as novel inflammatory marker for predicting outcomes in hemodialysis patients: a multicenter observational study // *Frontiers in Immunology*. 2023. Vol. 14. P. 1101222. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1101222
- Dillmann E., Johnson D.G., Martin J., Mackler B., Finch C.* Catecholamine elevation in iron deficiency // *American Journal of Physiology*. 1979. V. 237. P. R297–R300. DOI: 10.1152/ajpregu.1979.237.5.R297
- Dobrodeeva L.K., Samodova A.V., Balashova S.N., Pashinskaya K.O.* Intercellular interactions in peripheral venous blood in practically healthy residents of high // *BioMed Research International*. 2021. V. 2021. 11 p. DOI: 10.1155/2021/7086108.
- Duthille I.D., Masson M., Damiens E.* Lactoferrin upregulates the expression of CD4-antigen through the stimulation of the mitogen-activated protein kinase in the human lymphoblastic T Jurkat cell line // *Journal of cellular biochemistry*. 2000. V. 79. № 4. P. 583–593.
- Feng P., Yang Q., Luo L., Sun Y., Lv W., Wan S.* The kinase PDK1 regulates regulatory T cell survival via controlling redox homeostasis // *Theranostics*. 2021. V. 11. № 19. P. 9503–18. DOI: 10.7150/thno.63992
- Ferreira R.C., Simons H.Z., Thompson W.S., Rainbow D.B., Yang X., Cutler A.J., Oliveira J., Dopico X.C., Smyth D.J., Savinykh N., Mashar M., Vyse T.J., Dunger D.B., Baxendale H., Chandra A., Wallace C., Todd J.A., Wicker L.S., Pekalski M.L.* Cells with Treg-specific FOXP3 demethylation but low CD25 are prevalent in autoimmunity // *Journal of Autoimmunity*. 2017. V. 84. P. 75–86. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.07.009>
- He L., Xie X., Xue J., Zhang Z.* Sex-specific differences in the effect of lymphocyte-to-C-reactive protein ratio on subclinical myocardial injury in the general population free from cardiovascular disease // *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD*. 2023. V. 33. № 12. P. 2389–2397. DOI: 10.1016/j.numecd.2023.07.035
- Hwang S.A., Kruzel M.L., Actor J.K.* Recombinant human lactoferrin modulates human PBMC derived macrophage responses to BCG and LPS // *Tuberculosis*. 2016. V. 101. P. S53–S62 <https://doi.org/10.1016/j.tube.2016.09.011>
- Jabara H.H., Boyden S.E., Chou J., Ramesh N., Mas-saad M.J., Benson H.* A missense mutation in TFRC, encoding transferrin receptor 1, causes combined immunodeficiency // *Nat Genet*. 2016. V. 48. № 1. P. 74–8. DOI: 10.1038/ng.3465
- Jang Y.S., Yang S.W., Kim T.G.* Lactoferrin-derived chimeric peptide (LFch) strongly boosts TGFβ1-mediated inducible Treg differentiation possibly through downregulating TCR/CD28 signalling // *Immunology*. 2023. V. 168. № 1. P. 110–119. DOI: 10.1111/imm.13566
- Jiang L., Chen H.-Y., He C.-H., Xu H.-B., Zhou Z.-R., Wu M.-S., Fodjo E.K., He Y., Hafez M.E., Qian R.-C., Li D.-W.* Dual-Modal Apoptosis Assay Enabling Dynamic Visualization of ATP and Reactive Oxygen Species in Living Cells // *Anal Chem*. 2023. Vol. 95. № 6. P. 3507–3515. DOI: 10.1021/acs.analchem.2c05671
- Kawabata H.* Transferrin and transferrin receptors update // *Free Radical Biology and Medicine*. 2019. Vol. 133. P. 46–54. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.06.037
- Knobloch J., Casjens S., Lehnert M., Yanik S.D., Körber S., Lotz A.* Exposure to welding fumes suppresses the activity of T-Helper Cells // *Environ Res*. 2020. V. 189. P. 109913. DOI: 10.1016/j.envres.2020.109913
- Kobayashi D., Umemoto E., Miyasaka M.* The role of extracellular ATP in homeostatic immune cell migration // *Current Opinion in Pharmacology*. 2023. V. 68. P. 102331. DOI: 10.1016/j.coph.2022.102331
- Korta P., Pocheć E., Mazur-Biały A.* Irisin as a multifunctional protein: implications for health and certain diseases // *Medicina*. 2019. V. 55. № 8. P. 485. DOI: 10.3390/medicina55080485
- Kowalczyk P., Kaczyńska K., Kleczkowska P., Bukowska-Ośko I., Kramkowski K., Sulejczak D.* The Lactoferrin Phenomenon – A Miracle Molecule // *Molecules*. 2022. V. 27. № 9. 2941. DOI: 10.3390/molecules27092941
- Kunisada Y., Eikawa S., Tomonobu N., Domae S., Uehara T., Hori S., Furusawa Y., Hase K., Sasaki A.* Heiichiro udono attenuation of CD4+ CD25+ regulatory T cells in the tumor microenvironment by metformin, a type 2 diabetes drug // *EBioMedicine*. 2017. V. 25. P. 154–164. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.10.009>

- Liu S., Cui F., Ning K., Wang Z., Fu P., Wang D., Xu H. Role of irisin in physiology and pathology // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022. V. 13. № 962968. DOI: 10.3389/fendo.2022.962968
- Luo J., Zhou C., Wang S., Tao S., Liao Y., Shi Z., Tang Z., Wu Y., Liu Y., Yang P. Cortisol synergizing with endoplasmic reticulum stress induces regulatory T-cell dysfunction // *Immunology*. 2023. V. 170. № 3. P. 334–343. DOI: 10.1111/imm.13669.
- Marques C.R., Fiuza B.S.D., da Silva T.M., Carneiro T.C.B., Costa R.S., de Assis Silva M.F., Viana W.L.L., Carneiro V.L., Alcantara-Neves N.M., Barreto M.L., Figueiredo C.A. Impact of FOXP3 gene polymorphisms and gene-environment interactions in asthma and atopy in a Brazilian population // *Gene*. 2022. Vol. 838. № 146706. DOI: 10.1016/j.gene.2022.146706
- Mazurier J., Legrand D., Hu W.L., Montreuil J., Spik G. Expression of human lactotransferrin receptors in phytohemagglutinin-stimulated human peripheral blood lymphocytes. Isolation of the receptors by anti-ligand-affinity chromatography // *European Journal of Biochemistry*. 1989. V. 179. P. 481–487. DOI: 10.1111/j.1432-1033.1989.tb14578.x
- McCormick J.A., Markey G.M., Morris T.C., Auld P.W., Alexander H.D. Lactoferrin inducible monocyte cytotoxicity defective in esterase deficient monocytes // *British journal of haematology*. 1991. V. 77. № 3. P. 287–290. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1991.tb08572.x
- Mocellin M., de Azeredo Leitão L.A., de Araújo P.D., Jones M.H., Stein R.T., Pitrez P.M., de Souza A.P.D., Pinto L.A. Association between interleukin-10 polymorphisms and CD4+CD25+FOXP3+T cells in asthmatic children // *Jornal de Pediatria*. 2021. Vol. 97. № 5. P. 546–551. DOI: 10.1016/j.jped.2020.11.008
- Moriyama Y., Hiasa M., Sakamoto S., Omote H., Nomura M. Vesicular nucleotide transporter (VNUT): appearance of an actress on the stage of purinergic signaling // *Purinergic signalling*. 2017. V. 13. № 3. P. 387–404. DOI: 10.1007/s11302-017-9568-1
- Nogueira J.S., Gomes T.R., Secco D.A., de Almeida I.S., da Costa A.S.M.F., Cobas R.A., Costa Dos Santos G. Jr., Gomes M.B., Porto L.C. Type 1 Diabetes Brazilian patients exhibit reduced frequency of recent thymic emigrants in regulatory CD4+CD25+Foxp3+T cells // *Immunology Letters*. 2024. Vol. 267. № 106857. DOI: 10.1016/j.imlet.2024.106857
- Nguyen T.K.T., Niaz Z., Kruzel M.L., Actor J.K. Recombinant Human Lactoferrin Reduces Inflammation and Increases Fluoroquinolone Penetration to Primary Granulomas during Mycobacterial Infection of C57Bl/6 // *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2023. V. 70. № 1. 9. DOI: 10.1007/s00005-022-00648-7
- Qian F., Zhou W., Liu Y., Ge Z., Lai J., Zhao Z., Feng Y., Lin L., Shen Y., Zhang Z., Zhang W., Fan T., Zhao Y., Chen Z. High C-reactive protein to lymphocyte ratio predicts mortality outcomes of patients with severe fever suffering from thrombocytopenia syndrome: a multi-centre study in China // *Journal of Medical Virology*. 2023. V. 95. № 2. e28546. DOI: 10.1002/jmv.28546
- Sawada K., Echigo N., Juge N., Miyaji T., Otsuka M., Omote H., Yamamoto A., Moriyama Y. Identification of a vesicular nucleotide transporter // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008. V. 105. P. 5683–5686. DOI: 10.1073/pnas.0800141105
- Vanoaica L., Richman L., Jaworski M., Darshan D., Luther S.A., Kühn L.C. Conditional deletion of ferritin h in mice reduces B and T lymphocyte populations // *PLoS One*. 2014. V. 9. № 2. P. e89270. DOI: 10.1371/journal.pone.0089270
- Vuillaume L.A., Lefebvre F., Benhamed A., Schnee A., Hoffmann M., Falcao F.G., Haber N., Sabah J., Lavoignet C.E., Borgne P.L. Lymphocyte-to-C-Reactive protein (LCR) ratio is not accurate to predict severity and mortality in patients with COVID-19 admitted to the ED // *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. V. 24. № 6. P. 5996. DOI: 10.3390/ijms24065996.

Influence of general cooling on the formation of adaptive reactions depending on the background level of lymphocytes with markers of early activation

V. P. Patrakeeva[#], E. V. Kontievskaya

N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Nikolsky Ave., 20, Archangelsk, 163020 Russia
[#]e-mail: patrakeeva.veronika@yandex.ru

A study was carried out of the peculiarities of the formation of adaptive reactions in response to short-term general cooling in practically healthy individuals, depending on the background level of lymphocytes with markers of early activation. It has been shown that an increased background level of activated lymphocytes with receptors for IL-2 and transferrin is associated with activation

of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, while a lower level is associated with the sympathetic-adrenal-medullary axis. Regardless of the level of lymphocyte activation, the examined patients recorded similar hemodynamic reactions associated with the preservation of thermal homeostasis and activation of thermogenesis mechanisms. A low content of lymphocytes with early activation markers increases the risk of chronic infectious processes in people living in the North due to a higher background level of general inflammation (C-reactive protein, extracellular ATP and LCR), without increasing the phagocytic and secretory activity of neutrophils, as well as increase in tissue hypoxia after cold exposure.

Keywords: immune response, cooling, activated lymphocytes, transferrin receptor, IL-2 receptor, early activation markers, adaptation