

Оригинальные исследования

© САМОДОВА А.В., ДОБРОДЕЕВА Л.К., 2022

Самодова А.В., Добродеева Л.К.

СООТНОШЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ВНЕКЛЕТОЧНОГО ПУЛА СИГНАЛЬНЫХ МОЛЕКУЛ И АКТИВНОСТИ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ КОНТАКТОВ КРОВИ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ

ФГБУН «Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики им. академика Н.П. Лаврова»
Уральского отделения РАН, 163000, Архангельск, Россия

Цель исследования. Выявление соотношения содержания внеклеточного пула сигнальных молекул и активности межклеточных контактов крови у практически здоровых людей и при патологии. **Материал и методы.** Представлены результаты иммунологического обследования 840 людей в возрасте 21–55 лет, 672 женщины и 168 мужчин, проживающих в г. Архангельске, из них 256 человек практически здоровы на момент обследования и 584 больных с диагнозами «ишемическая болезнь сердца», «гипертоническая болезнь», «стафилококковый бронхит», «болезнь Крона», «аутоиммунный тиреоидит». Исследование включало определение агрегации эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофильных гранулоцитов, лимфоцитов, изучение гемограммы, иммуноферментный анализ. **Результаты.** При патологических процессах уровни агрегации клеток крови в 2–9 раз выше таковых у практически здоровых лиц. Наиболее высоки уровни относительного содержания агрегированных эритроцитов и тромбоцитов (в 2–4 раза выше) по сравнению с долей агрегированных гранулоцитов и лимфоцитов. При наличии аутоиммунного компонента регистрируется значительно большая активность агрегации лимфоцитов по сравнению с таковой у гранулоцитов. Повышение активности агрегации эритроцитов и тромбоцитов ассоциировано с увеличением активности реакций вазоконстрикции–вазодилатации эндотелином-1 и циклом окиси азота, а также с повышением концентрации в сыроворотке крови трансферрина, sCD71, IgE, ЦИК и молекул адгезии со снижением концентрации адреналина. Повышенные уровни агрегации лейкоцитов ассоциированы с увеличением содержания в крови кортизола, TNF- α , IgE, ЦИК и свободного рецептора к трансферрину, а также молекул адгезии. **Заключение.** Сочетание повышенного уровня агрегации нейтрофильных гранулоцитов и IgE обуславливает формирование необратимых агрегатов лейкоцитов и может рассматриваться как неблагоприятный прогностический признак течения патологического процесса. Системное влияние цитокинов при их гиперпродукции является крайней мерой для нормализации уровня агрегации клеток циркулирующего пула и скорее отражает риск развития патологических последствий чрезмерной агрегации.

Ключевые слова: внеклеточный пул сигнальных молекул; агрегация эритроцитов; агрегация тромбоцитов; агрегация нейтрофильных гранулоцитов; агрегация лимфоцитов; норма; патология.

Для цитирования: Самодова А.В., Добродеева Л.К. Соотношение содержания внеклеточного пула сигнальных молекул и активности межклеточных контактов крови в норме и патологии. *Клиническая медицина*. 2022;100(9–10):456–463.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-9-10-456-463>

Для корреспонденции: Самодова Анна Васильевна — e-mail: annapoletaeva2008@yandex.ru

Samodova A.V., Dobrodeeva L.K.

THE RATIO OF THE CONTENT OF THE EXTRACELLULAR POOL OF SIGNALING MOLECULES AND THE ACTIVITY OF INTERCELLULAR BLOOD CONTACTS IN NORMAL AND PATHOLOGICAL CONDITIONS

N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 163000, Arkhangelsk, Russia

Objective. Identification of the ratio of the content of signaling molecules extracellular pool and the activity of intercellular blood contacts in practically healthy people and in pathology. **Material and methods.** The results of immunological examination of 840 people aged 21–55, 672 women and 168 men living in Arkhangelsk, including 256 practically healthy people at the time of examination and 584 patients with diagnoses of coronary heart disease, hypertension, staphylococcal bronchitis, Crohn's colitis, autoimmune thyroiditis are presented. The study included the determination of erythrocytes, platelets, neutrophil granulocytes, lymphocytes aggregation, as well as the study of a hemogram, and immunoassay. **Results.** In pathological processes, the levels of blood cells aggregation are 2–9 times higher than those in practically healthy individuals. The highest are the levels of the relative content of aggregated erythrocytes and platelets (2–4 times higher) compared to the proportion of aggregated granulocytes and lymphocytes. In the presence of an autoimmune component, considerably more activity of lymphocyte aggregation is recorded, compared to that of granulocytes. An increase in the activity of erythrocyte and platelet aggregation is associated with an increase in the activity of vasoconstriction reactions–vasodilation by endothelin-1 and the nitric oxide cycle, as well as with an increase in serum concentrations of transferrin, sCD71, IgE, CIC and adhesion molecules with a decrease in the concentration of adrenaline. Higher levels of leukocyte aggregation are associated with cortisol, TNF- α , IgE, CIC and free transferrin receptor, as well as adhesion molecules increase in the blood content. **Conclusion.** The combination of high level of neutrophil granulocytes and IgE aggregation causes the formation of irreversible aggregates of leukocytes and can be considered as an unfavorable prognostic sign of the pathological process course. The systemic effect of cytokines in their hyperproduction is an extreme measure to normalize the levels of aggregation of cells in the circulating pool and reflects the risk of developing pathological consequences of excessive aggregation.

Keywords: extracellular pool of signaling molecules; aggregation of erythrocytes; aggregation of platelets; aggregation of neutrophil granulocytes; aggregation of lymphocytes; norm; pathology.

For citation: Samodova A.V., Dobrodeeva L.K. The ratio of the content of the extracellular pool of signaling molecules and the activity of intercellular blood contacts in normal and pathological conditions. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(9–10):456–463.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-9-10-456-463>

For correspondence: Anna V. Samodova — e-mail: annapoletaeva2008@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Received 10.06.2022

Межклеточные взаимодействия эритроцитов, тромбоцитов, гранулоцитов, моноцитов и лимфоцитов являются одной из форм участия этих клеток в превентивных реакциях и патологии.

Агрегацию эритроцитов рассматривали сначала как патологию, связанную с нарушением кровотока [1].

Фибронектин плазмы стимулирует распластывание тромбоцитов. Гиперлипидемия с образованием больших молекул хиломикрон повышает адгезивность и агрегацию тромбоцитов; длинные цепочки ненасыщенных жирных кислот активируют контактный фактор агрегации тромбоцитов [2].

Агрегаты эритроцитов и тромбоцитов могут формироваться в венулах, крупных венах и в артериальной сети [3, 4]. Активизация агрегации тромбоцитов инициируется эндотелием сосудов; большое количество доказательств этого получено в экспериментах повреждения эндотелия лазером, механическим, химическим и термическим воздействием. Активность агрегации тромбоцитов повышается при тромбоцитозе, оперативном вмешательстве, кровотечениях и боли [5].

Контактное взаимодействие клеток обеспечивает передачу и восприятие сигналов активации. Активация клеток обуславливает экзоцитозную, пиноцитозную и фагоцитарную деятельность, в том числе тромбоцитов и эритроцитов. Продолжение активизации клеток ведет к формированию кластеров, которые могут быть лизированы, фагоцитированы, нейтрализованы, транспортированы для утилизации, что защищает органы и ткани от повреждающего влияния активированных ферментных систем [6, 7].

Целью клеточного контакта является обеспечение прохождения через мембрану веществ, не способных проходить через нее самостоятельно и использующих для этого внутриклеточного посредника циклический АМФ (цАМФ). Циклический АМФ обнаружен во всех клетках. Его роль не ограничивается внутриклеточным присутствием, внеклеточное содержание цАМФ, вероятно, обеспечивает морфологически-функциональное единство тканей и органов. Количество эффектов, реализуемых через цАМФ, огромно. Они ассоциированы с активизацией глюконеогенеза, липолиза, кетогенеза, синтеза РНК, ДНК и роста клеток, секреции практически всех гормонов, серотонина, гистамина, ацетилхолина, лизосомальных ферментов и транспорта ионов. Механизмы действия цАМФ многообразны, в ряде случаев они сложны и не всегда прямо опосредованы стимуляцией аденилатциклазы.

Являясь, по существу, первой физиологической реакцией жизнеобеспечения и функционирования клетки, а также защиты ее от потенциально повреждающего действия, адгезия и агрегация клеток при чрезмерном вы-

ражении приводит к патологии [8]. Чрезмерная агрегация клеток крови вовлечена в процессы формирования гемолиза, нарушения свертывания крови, лейкостаза и лейкопении. Агрегация лейкоцитов является патогенетическим механизмом при пульмональном сосудистом лейкостазе, интерстициальном отеке и легочной недостаточности, а также при феномене Артюса и осложнениях гемодиализа [9].

Известно, что в образовании ассоциатов, конгломератов клеток, ауторозеток и кластеров участвуют молекулы адгезии и их лиганды [8, 10]. Содержание молекул адгезии увеличивается при самых различных патологических процессах, инфекциях, злокачественных новообразованиях и аутоиммунных болезнях [11, 12].

Представляло интерес выяснить соотношение уровней активности агрегации эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов периферической венозной крови, с одной стороны, и медиаторов реакций гемодинамики, воспаления и аутоиммунных реакций, с другой. Такое параллельное сравнительное изучение названных параметров дает возможность, на наш взгляд, выявить пределы выраженности реакций в рамках физиологической регуляции гомеостаза и определить критерии (причины), способные привести к патологическим процессам.

Цель исследования: установить соотношение содержания внеклеточного пула сигнальных молекул и активности межклеточных контактов крови у практически здоровых людей и при патологии.

Материал и методы

В работу включены результаты иммунологического обследования 840 людей в возрасте от 21–55 лет, 672 женщины и 168 мужчин, проживающих в г. Архангельске, из них 256 человек практически здоровы на момент обследования и 584 больных с диагнозами «ишемическая болезнь сердца» (102 человека), «гипертоническая болезнь» (134 человека), «бронхит стафилококковый» (139 человек), «болезнь Крона» (106 человек), «аутоиммунный тиреоидит» (103 человека). Обследование проводили в утренние часы (8.00–10.00) с согласия волонтеров и в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований (2000 г.).

Уровни агрегации эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов изучали методом микроскопии в мазках крови, окрашенных по Романовскому–Гимзе, из расчета частоты встречаемости агрегированных клеток на 100 полей зрения [13–16]. Пересчет доли агрегированных клеток производили в соответствии с данными гемограмм.

В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа на автоматическом иммуноферментном анали-

заторе Evolis (Bio-RAD, Германия) с соответствующими реактивами изучали концентрации свободных молекул межклеточной адгезии sCD54 и sCD62L, свободного рецептора к трансферрину (sCD71), трансферрина, цитокинов IL-1 β , TNF- α и IL-10 (Bender MedSystems, Германия), адреналина (IBL Германия), эндотелина-1, общего NO, эндогенного NO₂, нитрата (NO₃) (RnDSystems, США), кортизола (DBC, Канада). Концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) исследовали стандартным методом преципитации с использованием 3,5; 4,0; 7,5% ПЭГ-6000 в сыворотке крови. Реакцию оценивали на автоматическом иммуноферментном анализаторе Evolis фирмы Bio-RAD (Германия).

Математический анализ результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 7.0 (StatSoft, США). Проверка законов распределения значений иммунологических показателей выполнялась с использованием статистического критерия Пирсона. Проверка нулевой гипотезы о равенстве всех средних в исследуемых группах осуществляли с использованием однофакторного дисперсионного анализа. В условиях неподчинения данных закону нормального распределения сравнение двух разных групп по количественным признакам проводили с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. По каждому из перечисленных показателей рассчитаны параметры описательной статистики (M — среднее арифметическое значение, σ — стандартное отклонение, m — стандартная ошибка среднего, Md — медиана, R — размах, W — коэффициент вариации, границы 95% доверительного интервала). Статистическая достоверность присваивалась при значении $p < 0,05$.

Результаты

В табл. 1 представлены средние уровни изучения агрегации клеток периферической венозной крови у практически здоровых людей и больных.

Как видно из табл. 1, относительные доли агрегированных эритроцитов и тромбоцитов практически одинаковы. При патологических процессах уровни агрегации клеток крови в 2–9 раз выше таковых у практически здоровых лиц. Наиболее высоки уровни относительного содержания агрегированных эритроцитов и тромбоцитов (в 2–4 раза выше) по сравнению с долей агрегированных

гранулоцитов и лимфоцитов ($p < 0,01–0,001$). Установлены различия в активности агрегации клеток крови при воспалительных процессах. При ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии уровни активности агрегации лейкоцитов значительно ниже, чем при бронхите, болезни Крона и аутоиммунном тиреоидите ($p < 0,01–0,001$). При наличии аутоиммунного компонента регистрируется значительно бо́льшая активность агрегации лимфоцитов по сравнению с таковой гранулоцитов ($p < 0,01$). Хотя следует отметить, что в общем явного преобладания участия гранулоцитов в агрегации по сравнению с активностью в этом процессе лимфоцитов нами не установлено. Возможно, эта закономерность объясняется тем, что нейтрофильные гранулоциты первыми реагируют на появление неблагополучия, и этот момент фактически пропускается при обследовании больного, которое, как правило, не проводится в период превентивных реакций и в инкубационный период болезни.

Представляло интерес выяснить соотношение уровней активности агрегации эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов периферической венозной крови, с одной стороны, и содержания медиаторов реакций гемодинамики и превентивного воспаления, с другой.

В табл. 2 и 3 представлены сравнительные средние данные содержания в сыворотке крови биологически активных веществ, ассоциированных с повышенным уровнем агрегации клеток крови.

Нарастание уровня агрегации эритроцитов и тромбоцитов ассоциировано с повышением концентраций в сыворотке крови эндотелина-1 и закиси азота на фоне повышения в сыворотке крови содержания трансферрина, рецептора к трансферрину sCD71, IgE, ЦИК и молекул адгезии.

Повышенные уровни агрегации лейкоцитов в меньшей степени связаны с гемодинамическими реакциями и преимущественно ассоциированы с увеличением содержания в крови кортизола, TNF- α , IgE, ЦИК, свободного рецептора к трансферрину, а также молекул адгезии (см. табл. 3).

Повышенные уровни агрегации эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофильных гранулоцитов и лимфоцитов сопровождаются увеличением в крови концентрации внеклеточных молекул адгезии sCD54 и L-селектина sCD62L. Концентрации sCD62L при повышенных уровнях агрегации лейкоцитов более чем в 2 раза выше, чем

Таблица 1

Относительное содержание агрегированных клеток крови у практически здоровых людей и больных (% , $M \pm m$)

Обследуемые практически здоровые и больные лица с указанными диагнозами	Относительный уровень агрегированных клеток			
	эритроциты	тромбоциты	гранулоциты	лимфоциты
Здоровые ($n = 256$)	16,32 \pm 0,18	12,45 \pm 0,15	3,04 \pm 0,03	2,34 \pm 0,05
Ишемическая болезнь сердца ($n = 102$)	28,34 \pm 0,27***	29,45 \pm 0,32***	5,58 \pm 0,12***	6,43 \pm 0,15***
Гипертоническая болезнь ($n = 134$)	21,53 \pm 0,24***	25,43 \pm 0,21***	9,28 \pm 0,19 ***	7,63 \pm 0,15 ***
Бронхит ($n = 139$)	32,65 \pm 0,36 **	29,67 \pm 0,28**	16,32 \pm 0,18 ***	19,55 \pm 0,24 ***
Болезнь Крона ($n = 106$)	39,23 \pm 0,35***	38,24 \pm 0,41***	17,36 \pm 0,17 ***	21,45 \pm 0,32 ***
Аутоиммунный тиреоидит ($n = 103$)	23,85 \pm 0,23**	20,52 \pm 0,19**	11,64 \pm 0,14 ***	16,31 \pm 0,24 ***

Примечание. ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ (достоверность различий при сравнении с уровнем агрегированных клеток у здоровых лиц).

Таблица 2

Реактивные изменения содержания в сыворотке крови биологически активных веществ при повышенных уровнях агрегированных эритроцитов и тромбоцитов в периферической венозной крови (% , $M \pm m$)

Содержание в крови	Уровень агрегации < 20% клеток, $n = 78$ эритроциты $14,03 \pm 0,65\%$, тромбоциты $11,34 \pm 0,42\%$ (сред. $12,68 \pm 0,51\%$)		Уровень агрегации > 25% клеток, $n = 56$ эритроциты $27,42 \pm 0,81\%$, тромбоциты $26,57 \pm 0,43\%$ (сред. $26,99 \pm 0,62\%$)	
	эритроциты	тромбоциты	эритроциты	тромбоциты
Адреналин, нг/мл	$53,03 \pm 1,98$	$44,23 \pm 1,84$	$30,67 \pm 0,71^{**}$	$28,67 \pm 0,71^{**}$
Эндотелин-1, фмоль/мл	$0,75 \pm 0,11$	$0,76 \pm 0,16$	$1,90 \pm 0,14^{***}$	$1,43 \pm 0,12^{***}$
NO, мкмоль/л	$24,58 \pm 1,52$	$21,46 \pm 1,34$	$27,75 \pm 1,41$	$25,37 \pm 0,52$
NO ₂ , мкмоль/л	$18,70 \pm 2,08$	$16,42 \pm 2,12$	$14,51 \pm 1,55$	$12,52 \pm 1,24$
NO ₃ , мкмоль/л	$9,73 \pm 0,25$	$10,31 \pm 0,29$	$15,03 \pm 0,57^{**}$	$12,57 \pm 0,61^*$
Кортизол, нмоль/л	$286,38 \pm 42,41$	$266,53 \pm 34,71$	$302,48 \pm 36,18$	$298,73 \pm 37,56$
IL-1 β , пг/мл	$11,24 \pm 1,22$	$9,56 \pm 0,62$	$9,63 \pm 0,54$	$10,35 \pm 1,52$
TNF- α , пг/мл	$2,12 \pm 0,34$	$5,28 \pm 0,65$	$14,05 \pm 0,71^{***}$	$7,34 \pm 0,63^*$
IL-10, пг/мл	$10,29 \pm 1,64$	$9,23 \pm 1,64$	$10,06 \pm 1,08$	$8,46 \pm 1,12$
sCD71, нг/мл	$1206,26 \pm 459$	$1211,35 \pm 452$	$6187,12 \pm 721,5^{***}$	$5226,34 \pm 638,7^{***}$
Трансферрин, мг/дл	$571,91 \pm 136,8$	$525,96 \pm 135,5$	$1487,82 \pm 262,6^{***}$	$1522,38 \pm 226,3^{***}$
sCD54, нг/мл	$141,95 \pm 23,17$	$128,45 \pm 19,33$	$322,51 \pm 28,79^{***}$	$326,42 \pm 21,34^{***}$
sCD62L, нг/мл	$3,38 \pm 0,26$	$3,55 \pm 0,31$	$7,52 \pm 0,52^{***}$	$9,67 \pm 0,83^{***}$
ЦИК IgG, г/л	$2,58 \pm 0,27$	$2,38 \pm 0,32$	$4,53 \pm 0,23^{**}$	$4,28 \pm 0,23^{**}$
IgE, МЕ/мл	$32,53 \pm 0,36$	$34,36 \pm 0,33$	$74,45 \pm 0,52^{***}$	$83,56 \pm 0,46^{***}$

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ (достоверность различий при сравнении показателей у обследованных лиц с уровнем агрегации клеток < 20%).

Таблица 3

Реактивные изменения содержания в сыворотке крови биологически активных веществ при повышенных уровнях агрегированных лейкоцитов в периферической венозной крови (% , $M \pm m$)

Содержание в крови	Уровень агрегации < 5% клеток, $3,78 \pm 0,23\%$, $n = 78$		Уровень агрегации > 12% клеток, $16,32 \pm 0,76\%$, $n = 56$	
	нейтрофилы	лимфоциты	нейтрофилы	лимфоциты
Адреналин, нг/мл	$32,48 \pm 0,63$	$34,67 \pm 0,56$	$31,44 \pm 0,58$	$29,73 \pm 0,49$
Эндотелин-1, фмоль/мл	$0,69 \pm 0,08$	$0,72 \pm 0,11$	$0,97 \pm 0,15$	$0,83 \pm 0,12$
NO, мкмоль/л	$26,45 \pm 1,34$	$22,34 \pm 1,12$	$25,86 \pm 1,23$	$24,53 \pm 1,46$
NO ₂ , мкмоль/л	$16,35 \pm 1,03$	$15,82 \pm 1,15$	$14,76 \pm 1,23$	$16,23 \pm 1,15$
NO ₃ , мкмоль/л	$11,35 \pm 0,31$	$9,85 \pm 0,29$	$11,36 \pm 0,29$	$12,87 \pm 0,36$
Кортизол, нмоль/л	$273,64 \pm 25,46$	$289,32 \pm 26,23$	$354,85 \pm 25,46^{**}$	$362,38 \pm 26,34^{***}$
IL-1 β , пг/мл	$10,43 \pm 0,58$	$12,55 \pm 0,62$	$14,36 \pm 0,43^*$	$13,21 \pm 0,54^*$
TNF- α , пг/мл	$4,76 \pm 0,19$	$5,44 \pm 0,22$	$16,32 \pm 0,77^{***}$	$14,75 \pm 0,52^{***}$
IL-10, пг/мл	$11,36 \pm 0,37$	$10,83 \pm 0,35$	$11,88 \pm 0,61$	$12,34 \pm 0,59$
sCD71, нг/мл	$1134,31 \pm 324$	$1156,56 \pm 412$	$4278,52 \pm 361,5^{***}$	$4839,36 \pm 469,3^{***}$
Трансферрин, мг/дл	$563,87 \pm 112,3$	$584,52 \pm 126,3$	$632,29 \pm 156,81$	$783,56 \pm 125,34$
sCD54, нг/мл	$113,76 \pm 15,23$	$121,27 \pm 13,82$	$289,35 \pm 17,56^{***}$	$214,53 \pm 26,22^{***}$
sCD62L, нг/мл	$3,42 \pm 0,24$	$3,86 \pm 0,26$	$16,89 \pm 0,73^{***}$	$17,54 \pm 0,97^{***}$
ЦИК IgG, г/л	$2,56 \pm 0,31$	$2,28 \pm 0,29$	$4,63 \pm 0,42^{***}$	$4,85 \pm 0,34^{**}$
IgE, МЕ/мл	$34,76 \pm 0,33$	$42,53 \pm 0,59$	$97,25 \pm 0,63^{***}$	$95,32 \pm 0,72^{**}$

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ (достоверность различий при сравнении показателей у обследованных лиц с уровнем агрегации клеток < 5%).

при повышенной агрегации эритроцитов ($16,89 \pm 0,95$ и $7,52 \pm 0,52$ нг/мл; $p < 0,001$) и тромбоцитов ($16,89 \pm 0,73$ и $9,67 \pm 0,83$ нг/мл $p < 0,001$). Может быть, для актив-

зации адгезии лейкоцитов необходимы более высокие концентрации лиганда L-селектина, чем для агрегации эритроцитов и тромбоцитов.

Повышенный уровень агрегации клеток крови ассоциирован с высокими концентрациями sCD71: наиболее значимыми оказались коэффициенты взаимосвязи содержания sCD71 и уровней агрегации эритроцитов и тромбоцитов (соответственно $r = 0,79$ и $0,76$); взаимосвязи содержания sCD71 и активности агрегации нейтрофилов и лимфоцитов также статистически достоверны (соответственно $r = 0,59$ и $0,64$). Концентрации sCD71 и молекул адгезии sCD54 (sICAM-1) оказались наиболее высокими из всех изучаемых нами молекул внеклеточного пула (соответственно 707 ± 53 ; $380\text{--}2200$ нг/мл; $216,88 \pm 9,75$; $133\text{--}300$ нг/мл).

Интенсивность агрегации эритроцитов и особенно тромбоцитов коррелировали ($r = 0,64\text{--}0,77$; $p < 0,05\text{--}0,001$) с содержанием молекул адгезии sCD54 (ICAM-1). Довольно тесные взаимосвязи установлены между концентрациями sCD54 и частотой формирования розеток нейтрофилов и лимфоцитов (соответственно $r = 0,82$ и $0,76$), а также между уровнями ЦИК и агрегации лейкоцитов ($r = 0,67$ и $0,66$).

Обсуждение

Адгезия и обратимая агрегация тромбоцитов и эритроцитов в физиологических условиях имеет несколько значений: агрегаты закрывают места повреждения сосудистой стенки, снижают ее проницаемость; клетки эндотелия в основании пристеночных тромбов защищены агрегатом от привлечения новых порций циркулирующих тромбоцитов [17] и экранируют тромбогенные клетки меди сосудов [18]; эритроциты и тромбоциты пиноцитируют агрегаты рецепторных структур и выделяют при этом вазодилаторы — продукты окиси азота [6, 7]. Первичная адгезия тромбоцитов и их распластывание, происходящие еще во время кратковременного сужения микрососудов и увеличения венозного оттока, совпадают с освобождением из гранул I типа аденозиндифосфата (АДФ), серотонина, гистамина и адреналина. В физиологических условиях такие реакции возникают при беременности, первых признаках гипоксии, ацидоза и дислипидемии [19]. Внеклеточные молекулы адгезии тоже участвуют в формировании ассоциатов, конгломератов, ауторозеток и кластеров клеток крови [6, 7].

Уровни агрегированных нейтрофильных гранулоцитов и лимфоцитов (см. табл. 1) в 2–4 раза ниже, чем у безъядерных клеток. Эта закономерность может быть объяснена значительно меньшими силами сцепления со сдвиговым потоком и столкновения клеток друг с другом [20]. Кроме того, проходя через сосуды с меньшим диаметром, лейкоциты деформируются меньше, чем тромбоциты и эритроциты [21].

Адгезия активизирует миграцию, а также экзоцитозную, пиноцитозную и фагоцитарную деятельность всех клеток крови. Обратимая агрегация обуславливает высвобождение гораздо более значительных количеств биологически активных веществ. Известно, что чрезмерно выраженная агрегация клеток крови вовлечена в процессы формирования гемолиза, нарушения свертывания крови, лейкостаза и лейкопении [9].

Регуляция гемодинамики секрецией эндотелина-1 и оксида азота является наиболее ранней и инициирует другие механизмы изменения гемодинамики [22]. Вазодилатация циклом оксида азота обеспечивает возрастание объема крови и ускорение ее текучести; при недостаточности вазодилатации и замедлении кровотока снижается парциальное давление O_2 с увеличением CO_2 , возникает риск гипоксии, дыхательного и циркуляторного ацидоза со снижением pH цитозоля и продукции в клетке АТФ, что приводит к нарушению функции АТФ-зависимого протонного насоса, отвечающего за поддержание электрохимического градиента pH. Именно эритроциты в системе микроциркуляции определяют локальную гипоксию посредством изменения степени деоксигенации гемоглобина и сопрягают эту информацию с высвобождением вазодилаторов (АТФ и NO), которые локально повышают объемный кровоток и экссудацию плазмы. Когда в клетке истощаются энергетические ресурсы и снижается внутриклеточный pH, происходит быстрый выход катехоламинов в цитоплазму и внеклеточную среду. Катехоламины повышают тромбогенный потенциал крови посредством ускорения свертывания за счет непосредственной активации фактора XII продуктами окисления катехоламинов [23]. Активированные тромбоциты выделяют серотонин, гистамин и катехоламины, а также простагландины и брадикинин [24].

Повышенная агрегация лейкоцитов нередко (5–9%) сопровождается заметным снижением их концентрации в циркулирующем пуле. Снижение концентрации циркулирующего пула лейкоцитов взаимосвязано с активностью их агрегации ($r = 0,71$) и сопряжено с содержанием кортизола ($r = 0,82$). Глюкокортикоиды обеспечивают сохранение необходимого уровня циркулирующих клеток, увеличивая содержание лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов путем перемещения их из маргинального пула в пул циркулирующий [25]. Кортизол, кроме того, ингибируя освобождение ферментов из лизосом, препятствует гибели клеток из-за выхода кислых гидролаз и катепсина из клеток агрегата [26].

Увеличение концентраций в сыворотке крови IL-1 β и TNF- α в случаях повышенной активности агрегации лейкоцитов объясняется активизацией данными цитокинами рецепторного аппарата клеток. Известно, что гиперпродукция цитокинов активизирует не только местные, но и системные механизмы регуляции гемодинамики, свертывания крови и фибринолиза, каллекриин-кининовую и простагландиновую системы, систему комплемента и синтез острофазовых белков [27].

Повышенные уровни агрегации безъядерных клеток и лейкоцитов сопровождаются увеличением в крови концентрации sCD54 и sCD62L. Известно, что селектин высвобождается из телец Вейбеля–Палада эндотелиальных клеток, гранул тромбоцитов и гранулоцитов почти мгновенно, в первые же секунды реакции изменения гемодинамики и агрегации тромбоцитов. Этим и объясняется наличие взаимосвязи уровня агрегации тромбоцитов с содержанием в плазме лиганда L-селектина. CD62L обеспечивает роллинг лейкоцитов крови по эндотелию,

в процессе которого активируются β_2 -интегрины, обуславливающие устойчивую адгезию лейкоцитов к эндотелию [28].

CD54 (ICAM-1), являясь лигандом LEA-1, обеспечивает адгезию многих клеток, в том числе гранулоцитов, моноцитов, лимфоцитов, эндотелиоцитов, фибробластов, эпидермальных эпителиоцитов и кератиоцитов [29]. Продукция молекул адгезии, уровень их активизации и инактивации зависят от адекватности соотношения вазоконстрикции–вазодилатации. Поскольку эндотелин-1 секретируется всегда, а продукты окиси азота периодически для вазодилатации и формирования фаз насыщения, можно считать, что секреция эндотелиоцитами молекул адгезии зависит в основном от дефицита вазодилатации. Ацидоз, риск появления которого часто сопровождает дефицит вазодилатации, действительно усиливает экспрессию генов молекул адгезии, селективных и хемокинов [30]. Повышение содержания sCD54 ассоциировано с увеличением концентраций sCD23 ($r = 0,69$) и общего IgE ($r = 0,73$). IgE отличаются тем, что, являясь секреторными и цитотропными, усиливают иммунную реакцию биологической активностью базофилов и эозинофилов [31]. В гранулах эозинофилов много пероксидазы, кислых фосфатазы и арилсульфатазы [32], которые резко повышают цитолитический эффект [33]. Фактически повышение содержания IgE при патологии означает более жесткую и почти мгновенную реакцию повреждения клеток путем антителозависимого цитолиза.

Преобладание в содержании внеклеточных структур sCD71 и молекулы адгезии sCD54, на наш взгляд, отражает широкое использование данных рецепторов различными клетками. Рецептор к транспортному белку железа есть на всех клетках, и поэтому концентрации sCD71 так велики. Повышение экспрессии гена CD71 определяется уровнем содержания железа в клетке и степенью выраженности окислительных процессов, индуцированных реактивными продуктами метаболизма, такими как H_2O_2 и NO. Взаимосвязь активности агрегации эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов крови с содержанием sCD71 подтверждает зависимость агрегации от степени гипоксии, а уровень повышения концентрации в плазме данного внеклеточного рецептора может нести информацию о выраженности агрегации, зависимой от недостаточности кислородного обеспечения. Подобная ситуация, вероятно, касается и молекулы адгезии sCD54, секреция которой повышается при дефиците вазодилатации или преобладании вазоконстрикции. Среди многочисленных функций железосодержащих молекул наибольшее значение имеет обеспечение метаболического цикла. При воспалительных процессах, как известно, происходит резкое повышение потребления железа в очагах воспаления, где железо концентрируется в форме ферритина, который отличается от других лигандов железа наиболее быстрым его освобождением.

Взаимосвязь концентраций внеклеточного пула молекул адгезии и уровня агрегации лейкоцитов свидетельствует о возможности вовлечения внеклеточного пула рецепторных структур в процесс межклеточных контактов.

Образование комплексов, иммунных или неиммунных, является общим свойством для биологических систем, хотя функциональный смысл этих ассоциаций не вполне и не всегда понятен. При наличии на клетке молекул адгезии происходит образование конгломератов, ауторозеток и кластеров [34]. Конечный результат образования кластера с участием иммунного или неиммунного комплекса может быть самым различным (транспорт комплекса к месту утилизации или клиренса, пиноцитоз или фагоцитоз комплекса, лизис клеток, в том числе антителозависимый, повреждение межклеточного матрикса, привлечение фибробластов). Но при любом варианте конечного результата образования кластеров с участием агрегатов рецепторных структур и ЦИК ясно одно, что такое взаимодействие резко меняет конкурентное рецепторное связывание, проведение сигнала, а также взаимоотношения клетки и субстрата.

Заключение

Итак, уровень агрегированных клеток периферической венозной крови увеличивается при различных патологических процессах в 2–9 раза. Удельный вес (%) агрегированных лейкоцитов в 1,5–4,5 раза ниже, чем эритроцитов и тромбоцитов ($p < 0,05–0,01$), и существенно повышается при воспалительных процессах, особенно аутоиммунного характера ($p < 0,01–0,001$). Повышенные уровни агрегации тромбоцитов и эритроцитов ассоциированы с увеличением концентраций эндотелина-1. Относительное содержание конгломератов (розеток) лейкоцитов взаимосвязано с уровнями агрегации эритроцитов и особенно тромбоцитов ($p < 0,01–0,001$).

Повышение активности агрегации безъядерных и ядерных клеток периферической венозной крови происходит на фоне увеличения концентрации в плазме эндотелина-1, NO_3 , трансферрина и sCD71, а также молекул адгезии CD54 (ICAM-1) и лиганда L-селектина (CD62L). Увеличение содержания в крови молекул адгезии и лиганда селектина наряду с повышением уровней концентрации трансферрина и sCD71 как признаками гипоксии является наиболее ранней реакцией и ассоциировано с преобладанием вазоконстрикции ($r = 0,68$ и $0,73$; $p < 0,01–0,001$) и дефицитом вазодилатации ($r = 0,57$ и $0,61$; $p < 0,01$).

Реакции с увеличением содержания в крови кортизола ассоциированы со снижением концентрации эритроцитов и нейтрофильных гранулоцитов в циркулирующем пуле ($r = 0,59$ и $0,65$; $p < 0,01$).

Агрегация эритроцитов и тромбоцитов более значимо связана с реакциями регуляции микроциркуляторного русла; агрегация нейтрофильных гранулоцитов и лимфоцитов ассоциирована с повышением содержания в крови цитокинов, в частности TNF- α ($r = 0,71$ и $0,78$; $p < 0,001$). Отсутствие реакции со стороны ингибитора рецепторной активности клетки IL-1 β при повышении активности адгезии и агрегации подтверждает роль стимуляции рецепторного аппарата клеток в этом процессе.

Агрегация клеток крови и в первую очередь эритроцитов и тромбоцитов, возникает для устранения любого повреждения сосудов, способного вызвать кровопотерю,

и как последствия — гипоксию и ацидоз. При истощении энергетических ресурсов, снижении внутриклеточного pH, происходит быстрый выход катехоламинов в цитоплазму и внеклеточную среду. Вслед за гуморальными катехоламинами при необходимости активируются гормональные механизмы регуляции. Увеличение содержания кортизола отражает переход от этапа регуляции вазомоторными аминами к более долгосрочной регуляции глюкокортикоидами. С другой стороны, отсутствие значимых реакций катехоламинов свидетельствует о том, что в данных случаях нет несбалансированного соотношения реакций катехоламинов и глюкокортикоидов. Учитывая, что кортизол, стабилизируя мембраны, препятствует выделению кислых гидролаз и катепсина нейтрофильными гранулоцитами, можно полагать, что увеличение его содержания при повышенной активности агрегации лейкоцитов, не превышающей 20% от общей концентрации циркулирующих нейтрофилов, направлено на восстановление циркулирующего пула этих клеток.

Повышенные концентрации IgE создают риск необратимой агрегации. Учитывая особые свойства IgE, можно полагать, что сочетание повышенного уровня агрегации нейтрофильных гранулоцитов и IgE обуславливает формирование необратимых агрегатов лейкоцитов и может рассматриваться как неблагоприятный прогностический признак течения патологического процесса. Ранее нами установлено, что при аутоиммунных и онкологических заболеваниях содержание IgE увеличивается с существенным превышением физиологического предела в 38 и 52% соответственно [35]. Чрезвычайные концентрации sCD71 при повышении доли агрегированных лимфоцитов, по нашему мнению, отражают уровень активизации цитотоксичности лимфоцитов.

Таким образом, активизация адгезивной способности клеток венозной периферической крови сопровождается комплексом физиологических регуляторных реакций, направленных на создание адекватной гемодинамики. Поскольку имеются многочисленные механизмы активирования этих систем, возникают и самые различные изменения в гемостатическом потенциале (нарушение микроциркуляции, гипоксия тканей, тканевой ацидоз, тромбы, гипер- или гипокоагуляция, активация фибринолиза, геморрагии, анемия, тромбоцитопения лейкопении). Установлено, что наиболее постоянным признаком напряжения регуляции микроциркуляторного русла, сопровождающего агрегацию и безъядерных клеток крови и лейкоцитов, является повышение концентраций sCD54 (ICAM-1) и L-селектина (sCD62). С большой долей вероятности можно полагать, что повышение содержания L-селектина и молекул адгезии следует сразу после реакции изменения гемодинамики и может быть инициатором всех последующих процессов, поскольку увеличение в крови содержания молекул адгезии происходит еще на самом раннем этапе активации адгезии клетки на уровне распластывания и образования псевдоподий [10]. В пользу того, что молекулы адгезии вслед за реакцией изменения микроциркуляции играют иницирующую роль в активизации агрегации клеток крови, свидетель-

ствует тот факт, что влияние L-селектина реализуется еще на стадии роллинга лейкоцитов по эндотелию.

Включение внеклеточных молекул и их кластеров в процессы адгезии и агрегации клеток обеспечивает повышение общей avidности взаимодействия. Циркулирующие ассоциаты свободных молекул адгезии могут образовывать агрегаты с продуктами активации плазменных систем и без участия рецепторных структур [6, 7].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Фрагмент работы по выявлению соотношения содержания внеклеточного пула сигнальных молекул и активности межклеточных контактов у больных ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью поддержан грантом РФФИ № 22-25-20135 «Выявление иммунологических критериев риска сосудистых катастроф у лиц, работающих в Арктике» (рук. д-р мед. наук, профессор Л.К. Добродеева).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Knisely M.H., Bloch E.H. Microscopic observation of intravascular agglutination of red cells and consequent sludging of the blood in human diseases. *The Anatomical Record*. (suppl). 1942;82:426.
2. Хорст А. Молекулярные основы патогенеза болезней. М.: Медицина; 1982. [Khorst A. Molekulyarnye osnovy patogeneza bolezney. M.: Meditsina; 1982. (In Russian)].
3. Snabre P., Bitbol M., Mills P. Cell disaggregation behavior in shear flow. *Biophysical Journal*. 1987; 51 (5): 795–807. DOI: 10.1016/s0006-3495(87)83406-9
4. Popel A.S., Johnson P.C. Microcirculation and hemorrheology. *Annual Review of Fluid Mechanics*. 2005;37:43–69. DOI: 10.1146/annurev.fluid.37.042604.133933
5. Pedersen O.H., Larsen M.L., Grove E.L., van Kooten Niekerk P.B., Bønløkke S., Nissen P.H., Kristensen S.D., Hvas A.M. Platelet characteristics in patients with essential thrombocytosis. *Cytometry B Clin Cytom.* 2018;94(6):918–927. DOI: 10.1002/cyto.b.21642
6. Jandle J.H., Tomlinson A.S. The destruction of red cells by antibodies in man. II. Pyrogenic, leucocytic and thermal responses to immune hemolysis. *Journal of Clinical Investigation*. 1958;37(7):1202–1229. DOI: 10.1172/jci103710
7. Bessis M. L'ilot erythroblastique unite fonctionelle de la moelle osseuse. *Expert Review of Hematology*. 1958;13:8–11.
8. Wautier J.L., Wautier M.P. Cellular and molecular aspects of blood cell-endothelium interactions in vascular disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(15):5315. DOI: 10.3390/ijms21155315
9. Benck U., Stach K., Jung S., Krämer B.K., Kälsch T., Kälsch A.-I. Short- and long-term effects of hemodialysis on platelet and monocyte activity markers of atherosclerosis in patients with end-stage renal disease. *Cardiol. J.* 2018;25(5):595–600. DOI: 10.5603/CJ.a2017.0152
10. Ricardo Poveda-Jaramillo Coronavirus disease 2019-induced hypercoagulability and its clinical implications. *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* 2022;30(5):515–523. DOI: 10.1177/02184923211069185
11. Etsuro O., Toshimitsu U. Implication of soluble forms of cell adhesion molecules in infectious disease and tumor: insights from transgenic animal models. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(1):239. DOI: 10.3390/ijms19010239
12. Tarasova G.N., Dobaeva N.V., Volkov A.S., Yakovlev A.A. Diagnostic and prognostic value of soluble adhesion molecules in patients with ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis Supplements*. 2021;15(S1):152. DOI: 10.1093/ecco-jcc/ijab076.171
13. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний. Под ред. Петришева Н.Н., Папаян Л.П. Санкт-Петербург; 1999. [Hemostasis. Physiological mechanisms, principles of diagnosis of the main forms of hemorrhagic diseases. Pod red. Petrishcheva N.N., Papayan L.P. Sankt-Peterburg; 1999. (In Russian)].

14. Клиническая лабораторная диагностика: методы исследования: учеб. пособие для студентов вузов. Под ред. Зупанца И.А. Харьков: «Золотые страницы»; 2005. [Clinical laboratory diagnostics: research methods: textbook. manual for university students. Pod red. Zupantsa I.A. Khar'kov: «Zoloty stranytsy»; 2005. (In Russian)].
15. Ашкинази И.Я. Эритроцит и внутреннее тромбопластинообразование. Л.: Наука; 1977. [Ashkinazi I.Ya. Erythrocyte and internal thromboplastin formation. L.: Nauka; 1977. (In Russian)].
16. Левтов В.А., Регирер С.А., Шадрин Н.Х. Реология крови. М.: Медицина; 1982. [Levtov V.A., Regirer S.A., Shadrina N.Kh. Blood rheology. M.: Meditsina; 1982. (In Russian)].
17. Krüger-Genge A., Blocki A., Franke R-P., Jung F. Vascular Endothelial Cell Biology: An Update. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(18):4411. DOI: 10.3390/ijms20184411
18. Ammann K.R., Slepian M.J. Vascular endothelial and smooth muscle cell galvanotactic response and differential migratory behavior. *Exp. Cell Res.* 2021;399(1):112447. DOI: 10.1016/j.yexcr.2020.112447
19. Holinstat M. Normal platelet function. *Cancer Metastasis Rev.* 2017;36(2):195–198. DOI: 10.1007/s10555-017-9677-x
20. Sundt P., Pospieszalska M.K., Ley K. Neutrophil rolling at high shear: flattening, catch bond behavior, tethers and slings. *Molecular Immunology.* 2013;55:59–69. DOI: 10.1016/j.molimm.2012.10.025
21. Watts T., Barigou M., Nash G.B. Comparative rheology of the adhesion of platelets and leukocytes from flowing blood: why are platelets so small? *Am J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2013;304(11):H1483–1494. DOI: 10.1152/ajpheart.00881.2012
22. Zaric B., Obradovic M., Trpkovic A., Banach M., Mikhailidis D.P., Isenovic E.R. Endothelial Dysfunction in Dyslipidemia: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Curr. Med. Chem.* 2020;27(7):1021–1040. DOI: 10.2174/0929867326666190903112146
23. Revill A.L., Chu N.Y., Ma L., LeBlancq M.J., Dickson C.T., Funk G.D. Postnatal development of persistent inward currents in rat XII motoneurons and their modulation by serotonin, muscarine and noradrenaline. *J. Physiol.* 2019;597(12):3183–3201. DOI: 10.1113/JP277572
24. Branco A.C.C.C., Yoshikawa F.S.Y., Pietrobon A.J., Sato M.N. Role of Histamine in Modulating the Immune Response and Inflammation. *Mediators Inflamm.* 2018;2018:9524075. DOI: 10.1155/2018/9524075
25. Bonelli F., Rota A., Corazza M., Serio D., Sgorbini M., Ostrand M.M., Ulrich-Lai Y.M., Choi D.C., Richtand N.M., Herman J.P. Hematological and biochemical findings in pregnant, postfoaling, and lactating jennies. *Theriogenology.* 2016;85(7):1233–1238. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2015.12.004
26. Weismann U.N., DiDonato St., Herchkowitz N.N. Effect of chloroquine on cultured fibroblasts. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 1975;66:1338–1348. DOI: 10.1016/0006-291x(75)90506-9
27. Mikolajczyk T.P., Szczepaniak P., Vidler F., Maffia P., Graham G.J., Guzik T.J. Role of inflammatory chemokines in hypertension. *Pharmacol Ther.* 2021;223:107799. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107799
28. Rahman I., Collado Sánchez A., Davies J., Rzeniewicz K., Abukssem S., Joachim J., Hoskins Green H.L., Killock D., Sanz M.J., Charras G., Parsons M., Ivetic A. L-selectin regulates human neutrophil transendothelial migration. *J. Cell. Sci.* 2021;134(3):jcs250340. DOI: 10.1242/jcs.250340
29. Kong L., Yang X. Study of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in bone homeostasis. *Curr. Drug. Targets.* 2020;21(4):328–337. DOI: 10.2174/1389450120666190927122553
30. Tong L., Yue P., Yang Y., Huang J., Zeng Z., Qiu W. Motility and mechanical properties of dendritic cells deteriorated by extracellular acidosis. *Inflammation.* 2021;44(2):737–745. DOI: 10.1007/s10753-020-01373-z
31. Kubo M. Innate and adaptive type 2 immunity in lung allergic inflammation. *Immunol. Rev.* 2017;278(1):162–172. DOI: 10.1111/imr.12557
32. Vlasova I.I. Peroxidase Activity of Human Hemoproteins: Keeping the Fire under Control. *Molecules.* 2018;23(10):2561. DOI: 10.3390/molecules23102561
33. Jackson D.J., Korn S., Mathur S.K., Barker P., Meka V.G., Martin U.J., Zangrilli J.G. Safety of eosinophil-depleting therapy for severe, eosinophilic asthma: focus on benralizumab. *Drug Saf.* 2020;43(5):409–425. DOI: 10.1007/s40264-020-00926-3
34. Самодова А.В., Добродеева Л.К. Соотношение содержания пула свободных рецепторов молекул адгезии и уровня активности иммунной системы у жителей Мурманской области. *Физиология человека.* 2019;45(1):104–112. [Samodova A.V., Dobrodeeva L.K. The ratio of the content of the pool of free receptors of adhesion molecules and the level of activity of the immune system in residents of the Murmansk region. *Fiziologiya cheloveka.* 2019;45(1):104–112. (In Russian)]. DOI: 10.1134/S0131164618060115
35. Добродеева Л.К., Самодова А.В., Карякина О.Е. Взаимосвязи в системе иммунитета. Екатеринбург: РИО УрО РАН; 2014. [Dobrodeeva L.K., Samodova A.V. *Vzaimosvyazi v sisteme immuniteta.* Ekaterinburg: RIO UrO RAN; 2014. (In Russian)].

Поступила 10.06.2022

Сведения об авторах/Information about the authors

Самодова Анна Васильевна (Samodova Anna V.) — канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией регуляторных механизмов иммунитета Института физиологии природных адаптаций Федерального исследовательского центра комплексного изучения Арктики им. акад. Н.П. Лаверова Уральского отделения РАН, <https://orcid.org/0000-0001-9835-8083>

Добродеева Лилия Константиновна (Dobrodeeva Liliya K.) — д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории регуляторных механизмов иммунитета, директор Института физиологии природных адаптаций Федерального исследовательского центра комплексного изучения Арктики им. акад. Н.П. Лаверова Уральского отделения РАН, <https://orcid.org/0000-0003-3211-7716>