

# Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Добродеева Л.К., Самодова А.В., Балашова С.Н., Пашинская К.О.

## ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗИ РЕГУЛЯЦИИ ГЕМОДИНАМИКИ И АКТИВНОСТИ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ У ЗДОРОВЫХ И БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ЕВРОПЕЙСКОМ СЕВЕРЕ И В АРКТИКЕ РФ

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

**Цель.** Установить особенности и взаимосвязь уровней регуляции гемодинамики и активности иммунных реакций у практически здоровых и больных ишемической болезнью сердца жителей европейского севера и Арктики РФ с целью выявления иммунологических критерии риска сосудистых катастроф у лиц, работающих в Арктике. **Материал и методы.** Обследовано 430 человек в возрасте от 21 до 55 лет, 274 женщины и 156 мужчин, проживающих в Архангельской (г. Архангельск, поселки Кониошского района; 60° с.ш. 40° в.д.), Мурманской (поселки Ревда и Ловозеро; 67° с.ш. и 34° в.д.) областей и архипелага Шпицберген (Баренцбург; 80° с.ш. и 10° в.д.), из них 244 на момент обследования практически здоровых и 186 больных с диагнозом «ишемическая болезнь сердца». Исследование включало изучение гемограммы, содержание фенотипов лимфоцитов CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD71+, концентрации sCD71, трансферрина, IL-1 $\beta$ , адреналина, норадреналина, дофамина, Nt-pro-BNP, эндотелина-1, общего NO, эндогенного NO<sub>2</sub>, нитрата NO<sub>3</sub>, cGMP, cAMP, антител к кардиолипину, антител к фосфолипидам, ЦИК IgM. **Результаты.** Установлено, что у практически здоровых жителей Арктики по сравнению с лицами, проживающими в более благоприятных климатических условиях, в 2–2,5 раза чаще регистрируются повышенные концентрации в плазме венозной периферической крови трансферрина, sCD71, дофамина, кортизола, эндотелина-1 и Nt-pro-BNP, а также аутоантител к кардиолипидам и ЦИК IgM. У больных ишемической болезнью сердца в 1,5–2 раза выше частота повышенных уровней содержания в крови трансферрина, эндотелина-1, кортизола и в 4–5 раз — повышенные концентрации натрий-уретического пептида, антифосфолипидов, ЦИК и свободного тела рецепторов к трансферрину. Наиболее сильные взаимосвязи из всех перечисленных факторов с концентрацией маркера повреждения кардиомиоцитов КФК установлены у sCD71, что подтверждает участие повышенных концентраций сывороточного рецептора к трансферрину в механизмах тканевого повреждения. **Заключение.** Гиперфункция сердечно-сосудистой системы обеспечивается реакциями повышенного уровня. Систематическое увеличение уровней гемодинамических реакций, межклеточных взаимодействий, интеграции механизмов регуляции гомеостаза обеспечивают коррекцию определенного этапа регуляции и может привести к сокращению резервных регуляторных возможностей и чрезмерной выраженности адаптационных процессов.

**Ключевые слова:** мозговой натрийуретический пептид (Nt-pro-BNP); эндотелин-1; трансферрин; sCD71; дофамин; кортизол; аутоантитела к кардиолипидам; ЦИК IgM; Арктика; ишемическая болезнь сердца.

**Для цитирования:** Добродеева Л.К., Самодова А.В., Балашова С.Н., Пашинская К.О. Особенности взаимосвязи регуляции гемодинамики и активности иммунных реакций у здоровых и больных ишемической болезнью сердца, проживающих на европейском севере и в Арктике РФ. Клиническая медицина. 2023;101(2–3):116–122.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-2-3-116-122>

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

**Dobrodeeva L.K., Samodova A.V., Balashova S.N., Pashinskaya K.O.**

**FEATURES OF THE RELATIONSHIP BETWEEN THE LEVELS OF REGULATION OF HEMODYNAMICS AND THE ACTIVITY OF IMMUNE REACTIONS IN HEALTHY AND PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE RESIDENTS OF THE EUROPEAN NORTH AND THE ARCTIC OF THE RUSSIAN FEDERATION**

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

**Objective.** To establish the features and interrelation of the levels of hemodynamics and the activity of immune reactions regulation in practically healthy people and patients with coronary heart disease living in the European North and the Arctic of the Russian Federation. **Material and methods.** The study included 430 people aged 21 to 55, 274 women and 156 men, living in Arkhangelsk region (Arkhangelsk, settlements of the Konosha district; 60° N.L., 40° E.L.), Murmansk region (settlements of Revda and Lovozero; 67° N.L., 34° E.L.) and the Spitsbergen archipelago (Barentsburg; 80° N.L., 10° E.L.). 244 of those were practically healthy at the time of the examination and 186 patients were diagnosed with coronary heart disease. The research included the study of hemogram, content of phenotypes of CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD71+ lymphocytes, concentrations of sCD71, transferrin, IL-1 $\beta$ , epinephrine, norepinephrine, dopamine, Nt-pro-BNP, endothelin-1, total NO, endogenous NO<sub>2</sub>, nitrate NO<sub>3</sub>, cGMP, cAMP, antibodies to cardiolipin, antibodies to phospholipids, CEC IgM. **Results.** It was found that practically healthy residents of the Arctic, compared to people living in more favorable climatic conditions, are 2–2.5 times more likely to have elevated concentrations of transferrin, sCD71, dopamine, cortisol, endothelin-1 and Nt-pro-BNP, as well as autoantibodies to cardiolipids and IgM CIC in the plasma of venous peripheric blood. In

*patients with coronary heart disease, the frequency of elevated levels of transferrin, endothelin-1, and cortisol in the blood is 1.5–2 times higher, and concentrations of natriuretic peptide, antiphospholipids, CIC and a free pool of transferrin receptors are 4–5 times higher than those in healthy people. The strongest correlations of all these factors with the concentration of the cardiomyocyte damage marker were found in sCD71, which confirms the involvement of elevated concentrations of the serum transferrin receptor in the mechanisms of tissue damage. Conclusion. Hyperfunction of the cardiovascular system is provided by elevated reactions. A systematic increase in the levels of hemodynamic reactions, intercellular interactions, and integration of homeostasis regulation mechanisms provide correction of a certain stage of regulation and may lead to a reduction in reserve regulatory capabilities and excessive severity of adaptive processes.*

**Keywords:** *Brain Natriuretic Peptide (BNP); endothelin-1; transferrin; sCD71; dopamine; cortisol; autoantibodies to cardiolipids; IgM CEC; Arctic, coronary heart disease.*

**For citation:** Dobrodeeva L.K., Samodova A.V., Balashova S.N., Pashinskaya K.O. Features of the relationship between the levels of regulation of hemodynamics and the activity of immune reactions in healthy and patients with coronary heart disease residents of the European North and the Arctic of the Russian Federation. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(2–3):116–122.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-2-3-116-122>

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

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

**Acknowledgments.** The work was supported by the RNF grant No. 22-25-20135 «Identification of immunological criteria for the risk of vascular catastrophes in persons working in the Arctic».

Received 05.07.2022

Роль реакций регуляции гемодинамики и воспаления в патогенезе коронарной недостаточности не вызывает сомнений. Калликренин-кининовая и ренин-ангиотензиновая системы регулируют тонус сосудов и обеспечивают оптимальный уровень оксигенации тканей [1]. Связь между этими системами осуществляется на уровне пропренина, который активируется калликреином, а также ангиотензинпревращающим ферментом, участвующим в деградации брадикинина и образовании ангиотензина II — основного маркера повреждения эндотелия сосудов. Не вызывает сомнения системное влияние на формирование ишемической болезни и метаболического синдрома провоспалительных цитокинов [2], сопровождается увеличением содержания нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов [3].

В многочисленных исследованиях доказана взаимосвязь повышения содержания в крови мозгового натрийуретического пептида (BNP) у больных с острым и хроническим коронарным синдромом, при сердечной недостаточности, при инфаркте миокарда; есть данные о прогностическом значении изменения уровня BNP в крови больных в процессе лечения инфаркта миокарда [4, 5].

Гиперфункция внешнего дыхания обусловливает повышенную нагрузку на малый круг кровообращения спастической реакцией легочных сосудов для уменьшения теплоотдачи, увеличения интенсивности кровотока, для усиления водо- и газообмена. Постоянная констрикторная реакция поверхностных сосудов для предотвращения потери тепла путем конвекции и радиации увеличивает периферическое сопротивление, тканевая гипоксия обусловливает повышение плотности капиллярной сети и диаметра капилляров, что создает условия для повышенной нагрузки правого отдела сердца и левого желудочка [6] и со временем способствует развитию синдрома пневматизации и первичной артериальной гипертонии малого круга кровообращения [7].

При воспалительных процессах различной этиологии и локализации часто наблюдаются изменения структуры

и функции микроциркулярного русла по типу централизации направления кровотока через артериоловенулярные анастомозы, минуя капиллярное русло [8]. Гипоксия любой этиологии, в том числе вызванная заболеваниями легких, сердца или сосудов, всегда сопровождается повышением гемостатического потенциала, и прежде всего в органах, которые наиболее чувствительны к гипоксии. Реакции регуляции свертывания крови зависят от концентрации ионов водорода, сдвига кислотно-щелочного состояния и изменения электролитного состава внутренней среды, поэтому система реагирует на гипоксию как на кровопотерю, которая всегда сопровождается недостаточностью кислорода.

У лиц, проживающих в неблагоприятных для человека климатических северных условиях, ниже продолжительность жизни эритроцитов, среднего содержания в них гемоглобина и выше концентрация фетального гемоглобина [9]. Увеличение микровязкости липидов мембранны эритроцита с повышением содержания в ней холестерина и мононенасыщенных жирных кислот замедляет выход  $O_2$  из эритроцита, ухудшает реологические свойства крови и снижает скорость деоксигенации внутриклеточного  $Hb$  [10].

Предпосылкой более высокого уровня заболеваемости северян болезнями сердечно-сосудистой системы является частое (до 85%) повышение систолического давления в малом круге кровообращения выше 30 мм рт. ст. (42–65 мм рт. ст.) у практически здоровых жителей Арктики.

**Цель работы** — установить особенности и взаимосвязь уровней регуляции гемодинамики и активности иммунных реакций у практически здоровых и больных ишемической болезнью сердца жителей европейского севера и Арктики РФ.

## Материал и методы

Проведено иммунологическое обследование 430 человек в возрасте от 21 до 55 лет (274 женщины и 156 муж-

чин), проживающих в Архангельской (г. Архангельск, поселки Кондопожского района; 60° с.ш. 40° в.д.), Мурманской (поселки Ревда и Ловозеро; 67° с.ш. и 34° в.д.) областей и архипелага Шпицберген (Баренцбург; 80° с.ш. и 10° в.д.), из них 244 практически здоровых на момент обследования и 186 больных с диагнозом «ишемическая болезнь сердца» (ИБС) (51 человек с ИБС без метаболического синдрома, 62 пациента с ИБС и метаболическим синдромом, 73 больных с ИБС и сахарным диабетом (СД) 2-го типа).

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.), протокол обследования одобрен и утвержден комиссией по биомедицинской этике при ИФПА ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН (протокол № 8 от 30.03.2022).

Комплекс иммунологического исследования включал изучение гемограммы в мазках крови, окрашенных по методу Романовского–Гимзе. Изучены фенотипы

лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD71+) методом непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием моноклональных антител («Сорбент», Москва) и проточной цитометрии с помощью аппарата Epics XL фирмы Beckman Coulter (США) реактивами Immunotech a Beckman Coulter Company (Франция).

В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа на автоматическом иммуноферментном анализаторе Evolis (Bio-RAD, Германия) с соответствующими реактивами изучали концентрации свободного рецептора к трансферрину (sCD71), трансферрина, цитокина IL-1 $\beta$  (Bender MedSystems, Германия), адреналина, норадреналина, дофамина (IBL, Германия), мозгового натрийуретического пептида (Nt-pro-BNP) (Biomedica, Австрия), эндотелина-1, общего NO, эндогенного NO<sub>2</sub>, нитрата (NO<sub>3</sub>) (RnDSystems, США), циклического гуанозинмонофосфата (cGMP), циклического аденоцианмонофосфата (cAMP) (Assay Design (Enzo LifeScience), США), кортизола (DBC, Канада), антител к кардиолипину и антител к фосфолипидам (Biomedica Gruppe). Концентрацию циркулирующего иммунного комплекса (ЦИК)

Таблица 1

**Результаты сравнительного изучения параметров регуляции гемодинамических реакций у практически здоровых и больных ИБС жителей европейской севера и Арктики РФ,  $M \pm m$**

Параметры	Практически здоровые жители Архангельской области (n = 121)	Практически здоровые жители Арктики (n = 123)	Больные ИБС без МС (n = 51)	Больные ИБС с МС (n = 62)	Больные ИБС и СД 2-го типа (n = 73)
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> кл/л	2,56 ± 0,07	2,62 ± 0,09	2,63 ± 0,13	2,75 ± 0,11	2,84 ± 0,12
CD3+/4+, 10 <sup>9</sup> кл/л	0,43 ± 0,02	0,48 ± 0,03	0,51 ± 0,03	0,96 ± 0,09***	0,91 ± 0,03***
CD3+/8+, 10 <sup>9</sup> кл/л	0,21 ± 0,03	0,29 ± 0,05	0,57 ± 0,09	0,99 ± 0,16**	0,87 ± 0,12**
CD3+/71+, 10 <sup>9</sup> кл/л	0,48 ± 0,05	0,52 ± 0,08	0,53 ± 0,04	1,36 ± 0,11***	1,22 ± 0,12***
CD3-/71+, 10 <sup>9</sup> кл/л	0,32 ± 0,02	0,49 ± 0,06**	0,61 ± 0,05	1,21 ± 0,18**	1,18 ± 0,14**
CD3+/16+, 10 <sup>9</sup> кл/л	0,25 ± 0,04	0,29 ± 0,04	0,55 ± 0,07	1,13 ± 0,12**	1,43 ± 0,11**
CD3-/16+, 10 <sup>9</sup> кл/л	0,46 ± 0,05	0,48 ± 0,07	0,46 ± 0,05	0,51 ± 0,08	0,49 ± 0,07
sCD71, нг/мл	1206,26 ± 353,2	2211,35 ± 452**	5226,34 ± 638***	6187,1 ± 721***	6254,32 ± 638***
Трансферрин, г/л	2,07 ± 0,08	5,73 ± 1,36***	4,87 ± 1,26 ***	7,96 ± 1,15***	6,52 ± 1,22***
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,97 ± 0,08	1,32 ± 0,11**	2,28 ± 0,13***	2,56 ± 0,14 ***	2,32 ± 0,11***
NO, мкмоль/л	26,35 ± 1,33	24,58 ± 1,52	27,75 ± 1,41	21,46 ± 1,34	25,37 ± 0,52
NO <sub>2</sub> , мкмоль/л	19,21 ± 1,62	18,70 ± 2,08	14,51 ± 1,55	16,42 ± 2,12	12,52 ± 1,24
NO <sub>3</sub> , мкмоль/л	10,25 ± 0,48	9,73 ± 0,53	15,03 ± 0,57**	12,31 ± 0,49*	12,57 ± 0,61**
цАМФ, пмоль/л	0,18 ± 0,02	0,19 ± 0,04	0,28 ± 0,06*	0,29 ± 0,03*	0,32 ± 0,05*
цГМФ, пмоль/л	0,36 ± 0,04	0,38 ± 0,06	0,33 ± 0,08	0,31 ± 0,07	0,27 ± 0,05
IL-1 $\beta$ , пг/мл	9,24 ± 0,52	9,86 ± 0,63	10,35 ± 0,82	12,63 ± 0,74*	12,46 ± 0,88*
Дофамин, пг/мл	18,24 ± 1,85	26,24 ± 1,85**	36,87 ± 2,38***	32,25 ± 1,79***	38,52 ± 2,13***
Норадреналин, пг/мл	278,92 ± 21,73	321,25 ± 24,56*	372,47 ± 23,72**	539,83 ± 24,6**	374,52 ± 25,8*
Адреналин, пг/мл	34,28 ± 1,47	32,48 ± 1,63	31,44 ± 2,68	34,67 ± 2,86	29,73 ± 2,29
Кортизол, нмоль/л	268,56 ± 23,42	289,32 ± 26,23*	367,45 ± 25,69**	343,72 ± 25,3**	397,23 ± 24,73***
Nt-pro-BNP, фмоль/мл	97,46 ± 16,25	111,02 ± 15,89**	534,55 ± 36,42***	745,58 ± 48,54**	646,75 ± 7,63***
Антикардиолипиды, МЕ/мл	11,35 ± 0,12	18,42 ± 0,19**	29,83 ± 3,14***	32,07 ± 2,26***	36,48 ± 3,25***
Антифосфолипиды, МЕ/мл	7,63 ± 0,05	9,34 ± 0,06*	15,43 ± 0,69**	19,67 ± 0,32***	17,28 ± 1,23***
ЦИК IgM, г/л	2,86 ± 0,05	3,69 ± 0,13**	4,82 ± 0,25***	5,74 ± 0,27***	5,95 ± 0,29***

П р и м е ч а н и е. \*p < 0,05; \*\*p < 0,01; \*\*\*p < 0,001 — достоверность различий при сравнении показателей с практически здоровыми жителями Архангельской области.

Таблица 2

Частота регистрации повышенных уровней изучаемых параметров регуляции гемодинамических реакций у практически здоровых и больных ИБС жителей европейского севера и Арктики РФ, *n* (%)

Изучаемые параметры	Практически здоровые жители Архангельской области ( <i>n</i> = 121)	Практически здоровые жители Арктики ( <i>n</i> = 123)	Больные ИБС без МС ( <i>n</i> = 51)	Больные ИБС с МС ( <i>n</i> = 62)	Больные ИБС и СД 2-го типа ( <i>n</i> = 73)
Трансферрин > 3,5 г/л	21 (17,36)	44 (35,77)	26 (50,99)	33 (53,23)	39 (53,42)
Эндотелин-1 > 1 фмоль/мл	32 (26,65)	45 (36,59)	26 (50,98)	33 (53,23)	37 (50,68)
Дофамин > 125 пг/мл	5 (2,42)	11 (8,94)	24 (47,06)	29 (46,77)	31 (42,47)
Кортизол > 650 нмоль/л	27 (22,52)	39 (31,71%)	29 (56,86)	37 (51,61)	34 (46,36)
Nt-pro-BNP > 200 фмоль/мл	22 (18,19)	31 (25,20)	45 (88,24)	58 (86,57)	64 (87,67)
Антикардиолипины > 10 МЕ/мл	8 (6,61)	18 (14,63)	38 (74,51)	55 (88,71)	62 (84,93)
Антифосфолипиды > 10 МЕ/мл	11 (9,09)	24 (19,51)	39 (62,90)	56 (90,32)	69 (94,52)
ЦИК IgM > 3,5 г/л	13 (10,74)	29 (23,58)	46 (90,19)	55 (88,71)	62 (84,93)

к IgM исследовали стандартным методом преципитации с использованием 4,0% 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. По каждому из перечисленных показателей рассчитаны параметры описательной статистики ( $M$  — среднее арифметическое значение,  $\sigma$  — 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

Как видно из представленных данных, влияние комплекса суровых климатических параметров Арктики проявляется увеличением в среднем в пределах физиологических границ содержания в периферической венозной крови практически здоровых людей трансферрина, свободного рецептора к трансферрину, катехоламинов, кортизола, эндотелина-1 и натрийуретического пептида, а также аутоантител к кардиолипидам и ЦИК IgM (табл. 1).

Указанная закономерность подтверждается частотой регистрации повышенных концентраций в крови трансферрина, катехоламинов, кортизола и натрийуретического пептида, а также аутоантител к кардиолипидам, фосфолипидам и ЦИК (табл. 2).

## Обсуждение

Повышенные концентрации трансферрина регистрировали в 2 раза чаще среди практически здоровых жителей Арктики. При ИБС частота выявления повышенных

уровней содержания в крови трансферрина повышается независимо от наличия метаболического синдрома и СД 2-го типа. Трансферрин регулирует распределение железа в организме; при дефиците железосодержащего белка в клетке снижаются все процессы окислительно-восстановительного характера, возникает дополнительная потребность в железе, недостаточность его в тканях ассоциирована со снижением содержания цитохрома С и активности цитохромоксидазы, а в крови — активности каталазы и пероксидазы. Увеличение содержания трансферрина в крови отражает реакцию перераспределения железа как специфического активатора каталазы и пероксидазы крови, а также цитохромоксидазы и цитохрома С в тканях. Появление рецептора к трансферрину на клеточной мембране свидетельствует о необходимости дополнительного получения железа этой клеткой. Процессы появления рецепторов и сбрасывания их являются сопряженными, и концентрации мембранных и внеклеточных рецепторных структур в физиологических условиях обычно сбалансированы [11].

Напряжение функции микрососудистого русла приводит к отложению в интиме сосуда гликопротеидов, в результате развивается утолщение базальной мембраны в капиллярах и артериолах, что, в свою очередь, снижает эффективность перфузии и вызывает напряжение в регуляции адоптивного тонуса микроциркуляторного русла. Повышенные концентрации эндотелина-1 в венозной крови у северян выявлены в 26–36%, несколько больше у жителей арктических территорий. У больных ишемической болезнью сердца частота регистрации повышения вазоконстрикции нарастает до 50–53%.

Преобладание вазоконстрикции у жителей Арктики на фоне низкого уровня реактивных изменений в содержании составляющих цикла азота создает риск повышения активности агрегации не только эритроцитов, но и лейкоцитов, а также трофической недостаточности капилляров [12]. Развитие северной тканевой гипоксии отличается изменениями на всех этапах доставки  $O_2$ , начиная с внешнего дыхания, до потребления его тканями [13]. У жителей северных территорий снижены резервные возможности проницаемости капилляров для белка

и жидкости, а с возрастом поступление белка и жидкости из крови в ткани существенно преобладает над активностью выведения.

Для защиты от тканевой гипоксии и улучшения в этих условиях трофического снабжения тканей увеличивается плотность капиллярной сети [6]. При этом нарастает площадь капиллярной поверхности, в том числе с увеличением диаметра капилляров и размера капиллярных петель с выбросом нейротрансмиттеров симпатических нервов мышечной оболочки артериовенозных анастомозов [8].

В регуляции гемодинамических реакций роль кортизола состоит в пролонгировании влияния катехоламинов путем изменения чувствительности рецепторного аппарата клеток. Одной из важнейших защитных функций кортизола является его способность угнетать секрецию кортиколибера и, соответственно, АКТГ, защищая организм от перегрузок [14].

Повышение содержания в крови катехоламинов, увеличение артериального давления, ударного и минутного объемов сердца, которые регистрируются у жителей арктических территорий, могут повлечь за собой повышение гидродинамического давления в различных отделах системы кровообращения. Если местными реакциями метаболизма в тканях не восстанавливается, к регуляции присоединяется системный механизм изменения артериального давления и регуляции церебрального кровотока [15].

Повышение гидродинамического давления над мембраной увеличивает фильтрацию и изменяет объем пула межклеточной среды. Для предотвращения потери межклеточного пула активируется влияние натрийуретического пептида, инициирующего секрецию натрия против градиента плотности. Более выраженные реакции со стороны натрийуретического пептида у практически здоровых северян выявлены в период полярной ночи и значительно выше у лиц, занятых физическим трудом, и профессиональных лыжников [16]. Среди практически здоровых жителей арктических территорий увеличение содержания в крови Nt-pro-BNP регистрировали в 22–31%. Частота выявления повышенных концентраций данного пептида возрастает с возрастом и продолжительностью жизни на Севере. Известно, что повышение содержания в крови BNP ассоциирует с увеличением напряжения стенки и конечного диастолического давления левого желудочка [5].

Повышенные уровни антител к кардиолипидам у северян выявлены в 9–19%, фактически в 2 раза чаще — у жителей Арктики. Подобное соотношение установлено относительно антител к фосфолипидам. Известно, что антитела к фосфолипидам и в первую очередь к кардиолипидам обладают тромболитической активностью, способны повреждать кардиомиоциты с участием комплемента и в результате антителозависимой цитотоксичности нейтрофилов и макрофагов. Средняя концентрация антител к кардиолипидам у практически здоровых северян находится на верхних границах нормы, повышенные концентрации наблюдаются в 6–14%, и они значительно

выше у жителей арктического региона. Выявленная отрицательная корреляционная связь между содержанием анткардиолипидов и тромбоцитов ( $r = -0,85$ ) объясняется возможностью вступления в перекрестную реакцию анткардиолипидов с мембранными тромбоцитарными гликокопротеидами.

Концентрации ЦИК, содержащих IgM, у практически здоровых взрослых северян выше общепринятых физиологических пределов (до 2 г/л) и значительно выше у жителей Арктики (соответственно 10 и 23%). У больных ИБС частота обнаружения токсичных концентраций ЦИК достигает 90%, а концентрации их в 2–2,5 раза выше, чем у практически здоровых людей того же возраста. Повышенные концентрации сывороточных Ig создают риск их отложения, преципитации на различных плотных структурах клеточного и неклеточного строения, в том числе на синовиальных тканях, стенках сосудов, эпителиальной стороне базальной мембраны, в капиллярных петлях сосочек дермы.

Адаптивное увеличение содержания трансферрина и клеток с мембранным рецептором к нему является одним из звеньев компенсации тканевой гипоксии, риск формирования которой на Севере достаточно велик, особенно в период полярной ночи.

Повышение экспрессии гена рецептора трансферрина наиболее характерно для активизации клеток и изменений в ткани с высоким цитотоксическим потенциалом, с увеличением потребления кислорода, гликолитической активности, образования лактата и увеличения количества лизосом [17].

Образование растворимых форм мембранных белков происходит при активации клетки [18]. Обследованием значительного контингента практически здоровых взрослых людей нами установлены пределы содержания sCD71 в сыворотке крови ( $707 \pm 53$ ; 380–2200 нг/мл) с резким повышением в период полярной ночи. Повышенные концентрации sCD71 у практически здоровых лиц регистрировали в 17,36%, фактически в 2 раза чаще — среди жителей арктических территорий (35,77%). При содержании sCD71 в пределах ( $M \pm 1,5\sigma$ ), то есть до 2200 нг/мл в 95% сохраняется синхронная динамика изменения концентраций клеток CD71+ и сывороточного рецептора; при повышении содержания sCD71 выше 2200 нг/мл прослеживается синхронное снижение концентрации клеток CD71+ ( $r = 0,76$ ;  $p < 0,001$ ). Такая диспропорция может быть обусловлена чрезмерным повышением протеиназной активности.

Креатифосфокиназа (КФК) катализирует фосфорилирование креатина, используя аденоциантифосфат. Наиболее богаты КФК сердечная и скелетная мышечные ткани. Установлены тесные корреляционные взаимосвязи концентраций сывороточной КФК с содержанием цитотоксических фенотипов лимфоцитов CD3+/CD8+ ( $r = 0,83$ ;  $p < 0,001$ ) и CD3+/CD16+ ( $r = 0,76$ ;  $p < 0,001$ ), а также ЦИК ( $r = 0,69$ ;  $p < 0,01$ ) и с содержанием антител к кардиолипиду ( $r = 0,63$ ;  $p < 0,01$ ). Уровень тканевого повреждения взаимосвязан и с клеточноопосредованной цитотоксичностью лимфоцитов, и с повреждениями тка-

ней комплексами. Корреляционная взаимосвязь концентраций КФК и CD3+/CD71+ ( $r = 0,56$ ;  $p < 0,05$ ), а также КФК и sCD71 ( $r = 0,78$ ;  $p < 0,001$ ) подтверждает участие повышенных концентраций сывороточного рецептора к трансферрину в механизмах тканевого повреждения.

На наш взгляд, представляет интерес выявленный нами факт снижения содержания фенотипа CD71+ при очень высоких концентрациях в крови sCD71. Подобные результаты были получены также при одновременном сравнительном изучении содержания клеток с мембранным рецептором CD3+, CD23+, CD25+ и концентрации этих рецепторов в сыворотке. Механизмом такого явления может быть лизис, опосредованный значительным формированием различных рецепторных структур на мембране, последующей их агрегацией, а затем и лизисом с участием сывороточных ферментных систем или без них. Какова роль этого явления в процессах восстановления гомеостаза, пока трудно определенно сказать, но ясно одно — накопление свободных форм рецепторов приводит к нарушению регуляции локальной концентрации эффекторов на поверхности клетки и тем самым изменяет порог чувствительности ее «акцепторной системы». А это может резко менять взаимоотношения клеток и субстрата, конкурентное рецепторное связывание и эффективность проведения сигнала [19].

## Заключение

Уровень выраженности взаимодействия клеток, комплексов рецепторных структур, клеток и различных медиаторов, а также конечный эффект подобных взаимодействий определяется многими условиями, в том числе концентрациями. Требования к деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем на Севере более высоки, что связано с усложнением системы приема, транспорта и утилизации кислорода. Это обусловлено повышением вязкости крови и затруднением «извлечения» кислорода из атмосферного воздуха в зимний период. Напряжение кислородного режима закономерно ведет к повышению давления в легочном стволе — повышенное сопротивление мелких артерий и артериол легких регистрируется в зависимости от сезона года в 15–80%.

Часть населения северных территорий имеет относительно высокую степень уязвимости к действию природных факторов среды. Высокая частота регистрации повышенных концентраций эндотелина-1, дофамина, мозгового натрийуретического пептида, кортизола и антифосфолипидов, повышенных концентраций ЦИК, а также увеличение частоты выявления их в 2–3 раза у жителей Арктики фактически указывают на сокращение резервных возможностей данного механизма регуляции.

У больных ИБС частота повышенных уровней содержания в крови трансферрина и эндотелина-1, а также кортизола выше в 1,5–2 раза. Более значимые различия (в 4–5 раз) установлены относительно уровня повышенных концентраций натрийуретического пептида, антифосфолипидов, повышенных концентраций ЦИК и особенно свободного пула рецепторов к трансферрину.

Из всех перечисленных факторов наиболее сильные взаимосвязи с концентрацией маркера повреждения кардиомиоцитов КФК установлены у sCD71.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа поддержана грантом РНФ № 22-25-20135 «Выявление иммунологических критериев риска сосудистых катастроф у лиц, работающих в Арктике».

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Yao Y., Scheng Z., Li Y., Yan F., Fu C., Li Y. et al. Tissue kallikrein promotes cardiac neovascularization by enhancing endothelial progenitor cell functional capacity. *Human Gene Therapy*. 2012;23(8):859–70.
2. Рагино Ю.И., Куимов А.Д., Полонская Я.В., Кащенова Е.В., Ложкина Н.Г., Балабушевич Т.А. и др. Динамика изменений воспалительно-окислительных биомаркеров в крови при остром коронарном синдроме. *Кардиология*. 2012;52(2):18–22. [Ragino Yu.I., Kuimov A.D., Polonskaya Ya.V., Kashtanova E.V., Lojkina N.G., Balabushevich T.A. et al. Dynamics of changes of blood inflammatory-oxidative biomarkers in acute coronary syndrome. *Kardiologija*. 2012;52(2):18–22. (In Russian)].
3. Добродеева Л.К., Миролубова О.А., Чернов И.И., Шонбин А.Н. Иммунологическая реактивность и сердце. Сыктывкар: Коми научный центр УрО РАН, 2002:264. [Dobrodeeva L.K., Mirolyubova O.A., Chernov I.I., Shonbin A.N. Immunological reactivity and the heart. Syktyvkar: Komi Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2002:264. (In Russian)].
4. Шредер Е.В., Шахнович Р.М., Казначеева Е.И., Босых Е.Г., Ткачев Г.А., Руда М.Я. Прогностическое значение маркеров воспаления и NT-PROMP при различных вариантах лечения больных с острым коронарным синдромом. *Кардиологический Вестник*. 2008;3(2):44–53. [Shreider E.V., Shakhnovich R.M., Kaznacheeva E.I., Bosykh E.G., Tkachev G.A., Ruda M.Ya. Prognostic value of inflammatory markers and NT-PROMP in different treatment options for patients with acute coronary syndrome. *Russian cardiology bulletin*. 2008;3(2):44–53. (In Russian)].
5. Макеева М.Х., Федорова М.М., Автандилов А.Г., Семитко С.П., Долгов В.В., Ройтман А.П. Динамика и прогностическое значение мозгового натрийуретического пептида и С-реактивного белка при остром инфаркте миокарда в зависимости от тактики лечения. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014;59(2):23–6. [Makheyeva M.Kh., Fedorova M.M., Avtandilov A.G., Semitko S.P., Dolgov V.V., Roitman A.P. The dynamics and prognostic value of cerebral natriuretic peptide and C-reactive protein under acute cardiac infarction depending on tactic of treatment. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2014;59(2):23–6. (In Russian)].
6. Устюжанинова Н.В., Шишкин Г.С., Милованов А.П. Морфологические основы изменений газообмена в респираторных отделах легких жителей Севера. *Бюллетень СО РАМН*. 1997;17(2):106–12. [Ustyuzhaninova N.V., Shishkin G.S., Milovanov A.P. The background of gas-exchange alteration of respiratory compartment of lungs in inhabitants of the north. *Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 1997;17(2):106–12. (In Russian)].
7. Авыч А.П., Марачев А.Г. Проявление адаптации и дезадаптации у жителей Крайнего Севера. *Физиология человека*. 1975;1(4):537–600. [Avchyn A.P., Marachev A.G. Manifestation of adaptation and maladaptation in the inhabitants of the Far North. *Human Physiology*. 1975;1(4):537–600. (In Russian)].
8. Daamen H.A., Koedam J., Cheung S.S. Trainability of cold induced vasodilatation in fingers and toes. *European Journal of Applied Physiology*. 2012;112(7):2595–601.
9. Марачев А.Г., Сороковой В.И., Корнев А.В., Матвеев Л.Н., Брюсованик Е.П., Хромов Л.Н. Биоэнергетика эритроцитов у жителей Севера. *Физиология человека*. 1982;8(3):185–94. [Marachev A.G., Sorokovoi V.I., Kornev A.V., Matveev L.N., Brusovanik E.P., Khromov L.N. Bioenergetics of erythrocytes in the inhabitants of the North. *Human Physiology*. 1982;8(3):185–94. (In Russian)].
10. Панин Л.Е. Человек в экстремальных условиях Арктики. *Бюллетень СО РАМН*. 2010;30(3):92–7. [Panin L.E. Man in extreme

- conditions in the Arctic. *Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2010;30(3):92–7. (In Russian)].
11. Добродеева Л.К., Самодова А.В., Зубаткина И.С., Ставинская О.А., Карякина О.Е. Участие рецепторов к трансферрину в метаболических процессах. *Российский аллергологический журнал*. 2013;2:84–5. [Dobrodeeva L.K., Samodova A.V., Zubatkina I.S., Stavinskaya O.A., Karyakina O.E. Involvement of transferrin receptors in metabolic processes. *Russian journal of allergy*. 2013;2:84–5. (In Russian)].
12. Dobrodeeva L.K., Samodova A.V., Balashova S.N., Pashinskaya K.O. Intercellular Interactions in Peripheral Venous Blood in Practically Healthy Residents of High Latitudes. *BioMed Research International*. 2021;2021:11. DOI: 10.1155/2021/7086108
13. Ким Л.Б. Транспорт кислорода при адаптации человека к условиям Арктики и кардиореспираторной патологии. Новосибирск: Наука, 2015:216. [Kim L.B. Oxygen transport during human adaptation to Arctic conditions and cardiorespiratory pathology. Novosibirsk: Nauka, 2015:216. (In Russian)].
14. Козлов А.И., Козлова М.А. Кортизол как маркер стресса. *Физиология человека*. 2014;40(2):123–36. [Kozlov A.I., Kozlova M.A. Cortisol as a marker of stress. *Human Physiology*. 2014;40(2):123–36. (In Russian)].
15. Lind-Holst M., Cotter J.D., Helge J.W., Boushel R., Augustesen H., Lieshout J.J. et al. Cerebral autoregulation dynamics in endurance-trained individuals. *Journal of Applied Physiology*. 2011;110(5):1327–33.
16. Добродеева Л.К., Самодова А.В., Карякина О.Е. Взаимосвязь уровней содержания мозгового натрийуретического пептида в крови и активности иммунных реакций у людей. *Физиология человека*. 2016;42(6):106–15. [Dobrodeeva L.K., Samodova A.V., Karyakina O.E. Relationship between levels of brain natriuretic peptide in blood and immune response in subjects. *Human Physiology*. 2016;42(6):106–15. (In Russian)].
17. Мовэт Г., Роулэндз Д., Вакез Дж. Воспаление, иммунитет и гиперчувствительность. М., Медицина, 1979:560. [Movet G., Rowlands D., Vaquez J. Inflammation, immunity and hypersensitivity. M., Medicine, 1979:560. (In Russian)].
18. Самодова А.В., Добродеева Л.К. Роль шеддинга в активности иммунокомpetентных клеток с реагиновым механизмом защиты. *Физиология человека*. 2012;38(4):114–20. [Samodova A.V., Dobrodeeva L.K. The role of shedding in the activity of immunocompetent cells with the reagin protective mechanism. *Human Physiology*. 2012;38(4):114–20. (In Russian)]
19. Liao F., Lusis A.J., Berliner J.F., Fogelman A.M., Kindy M., Beer M.C. et al. Serum amyloid A protein family. Differential induction by oxidized lipids in mouse strains. *Arteriosclerosis and Thrombosis*. 1994;14(9):1475–79.

Поступила 05.07.2022

**Информация об авторах/Information about the authors**

Добродеева Лилия Константиновна (Dobrodeeva Liliya K.) — д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории регуляторных механизмов иммунитета, директор Института физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН, <https://orcid.org/0000-0003-3211-7716>

Самодова Анна Васильевна (Samodova Anna V.) — канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией регуляторных механизмов иммунитета Института физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН, <https://orcid.org/0000-0001-9835-8083>

Балашова Светлана Николаевна (Balashova Svetlana N.) — канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории регуляторных механизмов иммунитета Института физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН, <https://orcid.org/0000-0003-4828-6485>

Пашинская Ксения Олеговна (Pashinskaya Ksenia O.) — младший научный сотрудник лаборатории регуляторных механизмов иммунитета Института физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН, <https://orcid.org/0000-0001-6774-4598>