

fraction / E.E. Voropaeva [et al.] // Akusherstvo i ginekologiya. 2021. №10. P. 179-186. (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2021.10.179-186

2. Клиническое течение, материнские и перинатальные исходы новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока / Т.Е. Белокриницкая [и др.] // Акusherstvo i ginekologiya. 2021. №2. С. 48-54. DOI: 10.18565/aig.2021.2.48-54

3. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 и репродуктивное здоровье женщин. Факты и предположения / Л.С. Ищенко [и др.] // Якутский медицинский журнал. 2022. №2. С. 96-101. DOI: 10.25789/YMJ.2022.77.25

4. Перинатальные исходы при коронавирусной пневмонии у беременных за 2020 г. на базе ГБУ РС (Я) «Поликлиника №1» / А.В. Эверстова [и др.] // Якутский медицинский журнал. 2021. №2. С. 67-70. DOI: 10.25789/YMJ.2021.67.70

5. Преждевременные роды: клинические рекомендации (ID:331) [Электронный ресурс]. 2022. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/331_1 (дата обращения: 10.09.2022). DOI: 10.18565/aig.2022.4.55-63

6. COVID-19 в акушерстве и неонатологии: опыт регионов / А.Э. Эседова [и др.]. Акusherstvo i ginekologiya. 2022; (4): 55-63. DOI: 10.18565/aig.2022.4.55-63

7. Case report: placental maternal vascular malperfusion affecting late fetal development and multiorgan infection caused by SARS-CoV-2 in patient with PAI-1 4G/5G polymorphism / B. Jak [et al.]. Front Med. (Lausanne). 2021; 8: 624166. DOI: 10.3389/fmed.2021.624166

8. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis / M. Jafari [et al.]. Rev Med Virol. 2021; Jan 2: e2208. DOI: 10.1002/rmv.2208

9. COVID-19 as an independent risk factor for subclinical placental dysfunction / N. Jaiswal [et al.]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2021; 259: 7-11. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.01.049

10. Five-year survival without major disability of extremely preterm infants born at 22–27 weeks' gestation admitted to a NICU / B. Zlatohlávková [et al.]. Acta Paediatr. 2010; 99(11): 1618-1623. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2010.01895.x

11. Hedermann G. Danish premature birth rates during the COVID-19 lockdown. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2021; 106(1): 93-95. DOI: 10.1136/archdischild-2020-319990

12. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies / T. Moore [et al.]. BMJ. 2012; 345: e7961. DOI: 10.1136/bmj.e7961

13. Placental pathology findings during and after SARS-CoV-2 infection: features of villitis and malperfusion / T. Menter [et al.]. Pathobiology. 2021; 88(1): 69-77. DOI: 10.1159/000511324

14. Preterm birth, stillbirth and early neonatal mortality during the Danish COVID-19 lockdown / P.L. Hedley [et al.]. Eur J of Pediatr. 2022; 181:1175-1184. DOI:10.1007/s00431-021-04297-4

15. Redline R.W. Classification of placental lesions. Am J Obstet Gynecol. 2015; 213(4 Suppl): S21-28. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.05.056

16. Schwartz D.A. Placental Tissue Destruction and Insufficiency From COVID-19 Causes Stillbirth and Neonatal Death From Hypoxic-Ischemic Injury. Arch Pathol Lab Med. 2022; 146(6): 660-676. DOI: 10.5858/arpa.2022-0029-SA

17. Unique severe COVID-19 placental signature independent of severity of clinical maternal symptoms / M. Husen [et al.]. Viruses. 2021; 13(8): 1670. DOI: 10.3390/v13081670

70. (in Russ.). DOI: 10.25789/YMJ.2021.74.17

5. Преждевременные роды: клинические рекомендации (ID:331) [Электронный ресурс]. 2022. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/331_1 (дата обращения: 10.09.2022). DOI: 10.18565/aig.2022.4.55-63

6. COVID-19 в акушерстве и неонатологии: опыт регионов / А.Э. Эседова [и др.]. Акusherstvo i ginekologiya. 2022; (4): 55-63. DOI: 10.18565/aig.2022.4.55-63

7. Case report: placental maternal vascular malperfusion affecting late fetal development and multiorgan infection caused by SARS-CoV-2 in patient with PAI-1 4G/5G polymorphism / B. Jak [et al.]. Front Med. (Lausanne). 2021; 8: 624166. DOI: 10.3389/fmed.2021.624166

8. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis / M. Jafari [et al.]. Rev Med Virol. 2021; Jan 2: e2208. DOI: 10.1002/rmv.2208

9. COVID-19 as an independent risk factor for subclinical placental dysfunction / N. Jaiswal [et al.]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2021; 259: 7-11. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.01.049

10. Five-year survival without major disability of extremely preterm infants born at 22–27 weeks' gestation admitted to a NICU / B. Zlatohlávková [et al.]. Acta Paediatr. 2010; 99(11): 1618-1623. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2010.01895.x

11. Hedermann G. Danish premature birth rates during the COVID-19 lockdown. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2021; 106(1): 93-95. DOI: 10.1136/archdischild-2020-319990

12. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies / T. Moore [et al.]. BMJ. 2012; 345: e7961. DOI: 10.1136/bmj.e7961

13. Placental pathology findings during and after SARS-CoV-2 infection: features of villitis and malperfusion / T. Menter [et al.]. Pathobiology. 2021; 88(1): 69-77. DOI: 10.1159/000511324

14. Preterm birth, stillbirth and early neonatal mortality during the Danish COVID-19 lockdown / P.L. Hedley [et al.]. Eur J of Pediatr. 2022; 181:1175-1184. DOI:10.1007/s00431-021-04297-4

15. Redline R.W. Classification of placental lesions. Am J Obstet Gynecol. 2015; 213(4 Suppl): S21-28. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.05.056

16. Schwartz D.A. Placental Tissue Destruction and Insufficiency From COVID-19 Causes Stillbirth and Neonatal Death From Hypoxic-Ischemic Injury. Arch Pathol Lab Med. 2022; 146(6): 660-676. DOI: 10.5858/arpa.2022-0029-SA

17. Unique severe COVID-19 placental signature independent of severity of clinical maternal symptoms / M. Husen [et al.]. Viruses. 2021; 13(8): 1670. DOI: 10.3390/v13081670

АРКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Н.В. Зайцева, М.А. Землянова, Ю.В. Кольдибекова,
Е.В. Пескова, Н.И. Булатова

БЕЛКОВЫЕ МАРКЕРЫ НЕГАТИВНЫХ ЭФФЕКТОВ У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЕСТЕСТВЕННОГО ХОЛОДА

DOI 10.25789/YMJ.2023.81.21

УДК 613.1: 616.1

Представлены результаты протеомных исследований плазмы крови у детей, проживающих в условиях естественного холода. Идентифицированы белковые маркеры (аполипопротеины А-I, С-II и С-III; β-субъединица гемоглобина, протромбин, витронектин, транстиретин; амилоидные белки А-1 и А-2; P2Y пуринорецептор 12), изменения уровня которых позволяют предположить развитие возможных негативных эффектов в виде нарушения механизмов гемостаза, внутриклеточной этерификации холестерина, недостаточного снабжения тканей кислородом, дисфункции эндотелия.

Ключевые слова: неблагоприятные факторы субарктического климата, омик-маркеры, прогнозируемые негативные эффекты, детское население.

ФБУН «Федеральный научный центр микробиологии и профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь: **ЗАЙЦЕВА Нина Владимировна** – д.м.н., проф., научн. руковод., акад. РАН, znv@fcrisk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2356-1145>, **ЗЕМЛЯНОВА Марина Александровна** – д.м.н., гл.н.с., зав. отделом, zem@fcrisk.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8013-9613>, **КОЛЬДИБЕКОВА Юлия Вячеславовна** – к.б.н., с.н.с., зав. лаб., <http://orcid.org/0000-0002-3924-4526>, **ПЕСКОВА Екатерина Владимировна** – м.н.с., <https://orcid.org/0000-0002-8050-3059>, **БУЛАТОВА Наталья Ивановна** – н.с., <https://orcid.org/0000-0003-3392-9097>.

The results of proteomic studies of blood plasma in children living in conditions of natural cold are presented. Protein markers have been identified (apolipoproteins A-I, C-II and C-III; β-hemoglobin subunit, prothrombin, vitronectin, transthyretin; amyloid proteins A-1 and A-2; P2Y purinoreceptor 12), changes in the level of which suggest the development of possible negative effects in the form of disruption of hemostasis mechanisms, intracellular esterification cholesterol, insufficient oxygen supply to tissues, endothelial dysfunction.

Keywords: adverse factors of subarctic climate, omic markers, predicted negative effects, child population.

Введение. В Российской Федерации к районам Крайнего Севера и приравненным к ним территориям отнесено порядка 40 % регионов. Северные районы представлены суровыми климатическими условиями, характеризующимися значительными колебаниями

температуры, длительным периодом зимы, коротким летом, высокой скоростью ветра [6, 13]. Доминирующим неспецифическим фактором, характеризующим климат данных территорий, является холод. В ряде исследований показано, что холодовая экспозиция

воздействует на периферические рецепторы кожи, эпителий верхних дыхательных путей, вызывает запуск специфических терморегуляционных реакций симпатической нервной системы, противостоящих переохлаждению [1, 7, 24]. В качестве ответной реакции в организме человека, подвергающегося воздействию естественного холода, происходит истощение звеньев эндогенной системы антиоксидантной защиты, избыточная липопероксидация, изменение импульсации холодových рецепторов, приводящее к системному сосудистому сопротивлению, нарушению проницаемости и регуляции тонуса сосудов [14]. Важно отметить, что значительные изменения претерпевает и гемодинамика как компонент температурного гомеостаза [12]. Происходит сложная перестройка гомеостатических систем организма, нарушение функционального состояния барьерных органов (печени, почек, селезенки, легких и иммунной системы) [8]. Следствием этого может являться повышенная хроническая заболеваемость населения, при которой холод выступает одним из причинных факторов.

В настоящее время при решении задач раннего выявления нарушений состояния здоровья перспективным исследованием является идентификация изменений уровня экспрессированных белков (омик-маркеров) в организме при воздействии неблагоприятных факторов [18, 19, 21], в том

числе климатических, отражающих де-стабилизацию гомеостаза. Результаты протеомного исследования белкового состава плазмы крови человека позволяют оценивать и прогнозировать изменения механизмов гомеостаза на молекулярно-клеточном уровне и риск развития негативных эффектов, ассоциированных с воздействием экстремально холодных климатических факторов территорий Крайнего Севера.

Данные исследования продолжают цикл работ, проводимых Федеральным научным центром медико-профилактических технологий управления рисками здоровья населения, по идентификации омик-маркеров белкового профиля у детей в условиях воздействия разнородных факторов среды [4, 5].

Целью настоящего исследования являлось выявление белковых маркеров негативных эффектов у детей, проживающих в условиях воздействия неблагоприятных факторов субарктического климата.

Материалы и методы исследования. Материалом для исследования послужили 35 образцов плазмы крови детей, проживающих в условиях естественного холода территории, приравненной к районам Крайнего Севера (группа наблюдения), и детей, проживающих в более мягких условиях континентального климата (контрольная группа). Группы детей сопоставимы по возрасту (3-5 лет), социально-бытовым условиям жизни, отсутствию отя-

гощенного наследственного анамнеза, по минимальному или практически отсутствию химического загрязнения атмосферного воздуха.

Отбор цельной крови из локтевой вены утром (натощак) в вакутейнер для последующего получения плазмы крови детей, включенных в выборку, выполнен процедурной медицинской сестрой на базе выбранных для исследования детских дошкольных образовательных учреждений. Исследование проведено в соответствии с этическими принципами Хельсинской декларации [27] и одобрено в установленном порядке Комитетом по этике ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровья населения» (протокол заседания № 1 от 06.02.2021). Законными представителями детей, участвующих в обследовании, подписано добровольное информированное согласие на использование биологического материала в научных целях. Проведенные исследования не ущемляли прав, не подвергали опасности благополучие субъектов исследования и не причиняли вреда их здоровью.

Общие сведения о климатических факторах получены из открытых источников, содержащих информацию о климате территорий. В качестве сценария экспозиции климатических факторов принято их комплексное воздействие на население на протяжении 11 мес. в год в течение 70 лет, за исключением ежегодного отпуска за преде-

Таблица 1

Идентификация белковых фракций в плазме крови обследованных детей

Наименование белка	Интенсивность белкового пятна, int				U-критерий	Z-критерий	Достоверность различий по средним, $p \leq 0,05$
	Группа наблюдения		Группа контроля				
	X(SEM)	SD	X(SEM)	SD			
β -субъединица гемоглобина	223,50 (149,69)	473,37	1447,90 (111,83)	353,64	4,000	-3,439	0,001
Аполипопротеин А-I	0,00 (0,00)	0,00	66,50 (27,17)	88,91	30,000	-2,110	0,035
Аполипопротеин С-III	3189,90 (165,72)	524,07	1663,41 (72,10)	228,00	3,000	3,515	0,0004
Аполипопротеин С-II	1504,50 (228,02)	721,07	2326,70 (130,46)	412,54	17,000	-2,457	0,014
Протромбин	387,30 (151,36)	478,64	1724,60 (20,93)	66,20	6,500	-3,250	0,001
Витронектин	340,4 (167,93)	531,04	1844,10 (63,03)	199,33	2,000	-3,591	0,0003
Транстиретин	2687,40 (329,60)	1042,30	1541,52 (87,26)	275,95	21,000	2,154	0,031
Сывороточный амилоидный белок А-1	711,60 (278,68)	881,26	61,80 (26,38)	196,00	21,000	2,154	0,031

лами территории проживания. Климат территории исследования субарктический, со среднегодовой температурой $-9,4^{\circ}\text{C}$ (максимальные значения до -50°C и более). Период с отрицательной температурой порядка 280 дней. Климат территории сравнения континентальный, со среднегодовой температурой $+1,6^{\circ}\text{C}$.

Идентификацию белков плазмы крови осуществляли с помощью аналитической технологии исследования протеома в режиме хроматомасс-спектрометрии с выделением белковых пятен по их интенсивности и определением аминокислотных последовательностей фрагментов индивидуальных белков по открытой базе данных UniProt с выборкой по таксону Homo Sapiens. Определение гена, детерминирующего экспрессию белка, выполнено с помощью базы данных HGNC database of human gene name (<https://www.genenames.org/>).

Оценку полученных значений интенсивности идентифицированных белковых пятен у детей группы наблюдения выполняли относительно показателей в контрольной группе с применением

стандартных статистических процедур (среднего значения (\bar{X}), ошибки среднего (SEM) и стандартного отклонения (SD)) с использованием программы Statistica 10. Значимость различий двух независимых выборок определяли с использованием непараметрического метода по критерию Манна-Уитни ($U \leq U_{кр}$). Уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали $p \leq 0,05$.

Выявление и оценка вероятной связи между изменением интенсивности белковых пятен и воздействием неблагоприятных факторов субарктического климата выполнена на основании расчета отношения шансов (OR) и его доверительного интервала (CI). Критериями наличия достоверной связи являлись $OR \geq 1$ и нижняя граница $CI \geq 1$ [15].

Результаты и обсуждение. Исследование протеомного пула плазмы крови у обследованных детей группы наблюдения позволило суммарно идентифицировать порядка 30 белковых фракций, из которых 8 достоверно отличались по интенсивности белкового пятна от аналогичных показателей

у детей контрольной группы (табл. 1).

В условиях воздействия неблагоприятных факторов субарктического климата у детей группы наблюдения относительно показателей у детей контрольной группы отмечалось достоверное снижение интенсивности белка протромбина (ген *F2*) в 4,5 раза, витронектина (ген *VTN*) в 5,4, бета субъединицы гемоглобина (ген *HBB*) в 6,5 раза ($p=0,0003-0,001$). Снижение продукции идентифицированных белков позволяет предположить возможное нарушение каскада ферментативных реакций плазменной системы свертывания крови [16, 23] и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза [25, 26]; снижение развития зрелых форм эритроцитов, приводящее к недостатку кислорода, доставляемого к тканям [2, 10].

У детей группы наблюдения выявлено разнонаправленное изменение уровней аполипопротеинов в плазме крови: снижение аполипопротеина А1 (ген *APOA1*), аполипопротеина С-II (ген *APOC2*) до 1,5 раза и повышение аполипопротеина С-III (ген *APOC3*) до 2,0 раза ($p=0,0004-0,035$). В условиях холодного климата данные изменения

Таблица 2

Оценка связи измененного уровня идентифицированных белков плазмы крови с неблагоприятным воздействием факторов субарктического климата

Омик-маркеры прогнозируемого негативного эффекта	Группа детей	Ответ на воздействие		Отношение шансов (OR)	95 % доверительный интервал (CI)
		есть	нет		
Нарушение регуляции транспорта холестерина					
Снижение аполипопротеина А-I	наблюдения	9	1	1,00	0,25-6,75
	контрольная	1	9		
Повышение аполипопротеина С-III	наблюдения	6	4	13,50	1,20-152,22
	контрольная	1	9		
Снижение аполипопротеинов С-II	наблюдения	3	7	3,86	0,33-45,57
	контрольная	1	9		
Нарушения в системе свертывания крови					
Снижение протромбина	наблюдения	7	3	21,0	1,78-248,11
	контрольная	1	9		
Снижение витронектина	наблюдения	6	4	13,50	1,20-152,22
	контрольная	1	9		
Снижение развития зрелых форм эритроцитов					
Снижение β -субъединицы гемоглобина	наблюдения	8	2	36,00	2,72-476,30
	контрольная	1	9		
Отложение в интерстиции упорядоченных нерастворимых фибрилл амилоида					
Повышение транстиретина	наблюдения	6	4	13,50	1,20-152,22
	контрольная	1	9		
Повышение сывороточного амилоидного белка А-1	наблюдения	2	8	2,25	0,17-29,77
	контрольная	1	9		

могут свидетельствовать о возможном нарушении регуляции обратного транспорта холестерина из периферических тканей в кровотоки и, как следствие, повышение уровня ряда показателей липидного спектра (общий холестерин, триглицериды) [6, 20]. Кроме этого, у детей группы наблюдения установлен повышенный в 11,5 раза уровень амилоидного белка A-1 (ген *SAA1*) относительно содержания данного белка в крови детей группы контроля ($p=0,031$). Идентифицированы амилоидный белок A-2 (ген *SAA2*) и P2Y пуринорецептор 12 (ген *P2RY12*), не обнаруженные в протеомном профиле плазмы крови детей контрольной группы. Амилоидные белки A-1 и A-2 склонны к отложению в интерстиции упорядоченных нерастворимых фибрилл амилоида [17]; P2Y пуринорецептор 12 способен активировать вазоконстрикцию сосудов [11]. Прогрессирующее накопление липопротеинов в крови, экспрессия амилоидных белков и P2Y пуринорецептора 12 может инициировать повреждение эндотелиальных клеток и выделение на их поверхности молекул адгезии, дальнейшее проникновение моноцитов и тромбоцитов в субэндотелиальное пространство, что сопровождается дисфункцией эндотелия [9].

Известно, что охлаждение организма вызывает возбуждение и активацию нейроэндокринной системы, в этой связи обращает внимание повышенный в 1,7 раза уровень транстиретина (ген *TTR*) в плазме крови детей группы наблюдения относительно контроля ($p=0,031$). Существует неоднозначное мнение о роли транстиретина в организме. С одной стороны, экспрессия данного белка приводит к отложению в межклеточном пространстве нерастворимого фибриллярного гликопротеина [11, 22]; с другой - рассматривают возможную роль транстиретина в механизме пептидной нейропротекции путем активации ретинол-тироксин опосредованной системы, реализующей синаптическую пластичность и нейрогенез [3].

Оценка связи (по расчету отношения шансов) между выявленными изменениями интенсивности белковых пятен протеомного профиля плазмы крови и воздействием неблагоприятных факторов субарктического климата позволила установить, что у детей группы наблюдения относительно контрольной группы вероятность экспрессии аполипопротеина C-III и транстиретина выше в 13,5 раза; снижение продукции протромбина в 21,0, витро-

нектин в 13,5 и β -субъединицы гемоглобина в 36,0 раза (табл. 2).

Прогнозируемые негативные эффекты у обследуемых детей коррелируются с результатами научных исследований, свидетельствующих о развитии изменений механизмов адаптивных перестроек с учетом суровых климатических факторов Крайнего Севера [2, 6, 10, 12-14].

Заключение. Проведенное исследование позволило установить связь между воздействием неблагоприятных факторов субарктического климата и экспрессией белков (аполипопротеина C-III, транстиретина, протромбина, витронектина и β -субъединицы гемоглобина), идентифицированных в плазме крови детей, подверженных этому воздействию. Установленные омик-маркеры позволяют прогнозировать развитие негативных эффектов в виде нарушения механизмов гемостаза, внутриклеточной этерификации холестерина, недостаточного снабжения тканей кислородом, дисфункции эндотелия. Полученные результаты целесообразно использовать для прогнозирования, раннего выявления и профилактики развития возможных заболеваний сердечно-сосудистой системы, крови и кроветворных органов, ассоциированных с длительным воздействием естественного холода.

Настоящее исследование проведено в рамках Отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора на 2021-2025 гг. «Научное обоснование национальной системы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия, управления рисками здоровью и повышения качества жизни населения России», п. 5.5.3 «Молекулярное профилирование, в том числе на основе протеомного и метаболомного анализа, и исследование молекулярно-клеточных механизмов вовлечения трансформированного профиля в патогенез приоритетных неинфекционных заболеваний, ассоциированных с воздействием факторов среды обитания» (Рег. № НИОКТР 121032300225-5).

Литература

1. Бочаров М.И. Терморегуляция организма при холодových воздействиях (Обзор). Сообщение I // Журнал медико-биологических исследований. 2015. № 1. С. 5-15.
2. Bocharov M.I. Thermoregulation in cold environments (Review). Report I. Journal of Biomedical Research. 2015. No. 1. P. 5-15.
3. Вклад стрессоров различной природы в формирование ответной гемостатической ре-

акции организма при действии общей гипотермии / Н.А. Лычева [и др.] // Фундаментальные исследования. 2014. № 7-1. С. 106-110.

The contribution of stressors of various nature to the formation of a response hemostatic reaction of the body under the action of general hypothermia / N.A. Lycheva [et al.] // Fundamental research. 2014. No.7(1). P. 106-110.

3. Возможная роль транстиретина в биологическом механизме пептидной нейропротекции / Т.В. Вьюнова [и др.] // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2016. №3. С. 104-109.

Possible role of transthyretin in the Biological Mechanism of the regulatory Peptide neuroprotection / Vyunova T.V. [et al.] // Molecular Genetics, Microbiology and Virology. 2016. No. 3. P. 104-109. doi: 10.18821/0208-0613-2016-34-3-104-109.

4. Выявление омик-маркеров для прогнозирования риска развития негативных эффектов у детей с повышенным содержанием меди и никеля в крови / Н.В. Зайцева [и др.] // Анализ риска здоровью. 2021. № 4. С. 48-56.

Omic markers identification for predicting risks of negative effects in children with elevated copper and nickel contents in blood / N.V. Zaitseva [et al.] // Health Risk Analysis. 2021. No. 4. P. 48-56. doi: 10.21668/health.risk/2021.1.05.eng

5. Выявление омик-маркеров негативных эффектов со стороны нервной системы у детей в условиях сочетанного воздействия аэрогенного химического фактора и условий образовательной среды / М.А. Землянова [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. 2020. № 5 (326). С. 12-17.

Detection of omic markers of the nervous system adverse effects in children with a combined exposure to airborne chemicals and conditions of educational environment / M.A. Zemlyanova [et al.] // Public Health and Habitat. 2020; 5(326): 12-17. doi: 10.35627/2219-5238/2020-326-5-12-17

6. Горбунов М.М., Коршунова Н.В., Юречко О.В. Основные физиологические механизмы и адапционные реакции при закаливании организма в условиях холодного климата // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. № 77. С. 107-116.

Gorbulov M.M., Korshunova N.V., Yurechko O.V. Basic physiological mechanisms and adaptation reactions in the cold training of the organism in cold climate areas // Bulletin Physiology and Pathology of Respiration. 2020. No. 77. P. 107-116/ doi: 10.36604/1998-5029-2020-77-107-116

7. Гудков А.Б., Попова О.Н., Лукманова Н.Б. Эколого-физиологическая характеристика климатических факторов севера. Обзор литературы // Экология человека. 2012. № 1. С. 12-17.

Gudkov A.B., Popova O.N., Lukmanova N.B. Ecological-physiological characteristic of northern climatic factors literature review // Human Ecology. 2012. No.1. P. 12-17.

8. Запесочная И.Л., Автандилов А.Г. Проблема адаптации сердечнососудистой системы при проживании на Крайнем Севере: учебн. пособие / И.Л. Запесочная, А.Г. Автандилов; ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования». М.: ГБОУ ДПО РМАПО, 2015. 127 с. ISBN 978-5-7249-2324-8.

Zapesochnaja I.L., Avtandilov A.G. The problem of adaptation of the cardiovascular system when living in the Far North: a textbook. GBOU DPO «Russian Medical Academy of Postgraduate Education». Moscow, 2015. 127 p.

9. Литвицкий П.Ф. Расстройства липидного

обмена // Вопросы современной педиатрии. 2012. № 11(6). С. 48–62.

Litvitskii P.F. Disturbances of lipid metabolism // *Current Pediatrics*. 2012; No. 11 (6). P. 48–62.

10. Показатели клеточного состава крови при экспериментальном холодовом воздействии / Д.К. Гармаева [и др.] // *Современные проблемы науки и образования*. 2019. № 1. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28441> (дата обращения: 09.03.2022).

Indicators of the cellular composition of blood during experimental cold exposure / D.K. Garmayeva [et al] // *Modern problems of science and education*. 2019; 1. [Elektronnyj resurs]. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28441> (available at: 09.03.2022).

11. Поражение периферической нервной системы при системном амилоидозе / Э.И. Сафиулина [и др.] // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018. № 10(3). С. 12–18.

Peripheral nervous system involvement in systemic amyloidosis / E.I. Safulina [et al] // *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018. No. 10(3). P.12–18. doi:10.14412/2074-2711-2018-3-12-18

12. Поскотинова Л.В. Вегетативная регуляция ритма сердца и эндокринный статус молодежи в условиях Европейского Севера России. Екатеринбург: УрО РАН, 2010. 229 с. ISBN: 978-5-7691-2140-1.

Poskotinova L.V. Vegetative regulation of heart rhythm and endocrine status of young people in the conditions of the European North of Russia. Ekaterinburg: UrO RAN, 2010. 229 p.

13. Прогнозная оценка индивидуальной восприимчивости организма человека к опасному воздействию холода / В.П. Чащин [и др.] // *Экология человека*. 2017. № 5. С. 3–13.

Predictive Assessment of Individual Human Susceptibility to Damaging Cold Exposure / V.P. Chashchin [et al] // *Human Ecology*. 2017. No. 5. P. 3–13.

14. Солонин Ю.Г., Бойко Е.Р. Медико-физиологические проблемы в Арктике // *Известия Коми научного центра УрО РАН*. 2017. № 4(32). – С. 33–40.

Solonin YU.G., Bojko E.R. Medical and physiological problems of the arctic. // *Proceedings of the Komi Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences*. 2017. No. 4(32). P. 33–40.

15. Флэтчер Р., Флэтчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. – М.: Медиа Сфера, 1998. – 352 с. ISBN 5-89084-011-8.

Fletcher R., Fletcher S., Wagner E. *Clinical epidemiology*. Moscow; 1998. 352 p.

16. A novel association between hemoglobin subunit beta gene and reproductive performance in Awassi ewes / T. Al-Nafie Ameer [et al] // *Journal of the Saudi Society of Agricultural Sciences*. 2022; 21(1); 1-7. doi: 10.1016/j.jsas.2021.06.018.

17. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification / J.D. Sipe [et al] // *International Society of Amyloidosis*. 2016; 1-5. doi: 10.1080/13506129.2016.1257986

18. Analysis of Human Blood Plasma Proteome from Ten Healthy Volunteers from Indian Population / P. Gautam [et al] // *PLoS ONE*. 2013; 8(8): 1-10. doi: 10.1371/journal.pone.0072584

19. Anderson N.L., Anderson N.G. The human plasma proteome: history, character, and diagnostic prospects // *Mol Cell Proteomics*. 2002; 1(11): 845–867. doi: 10.1074/mcp.r200007-mcp200

20. Cold Exposure Promotes Atherosclerotic Plaque Growth and Instability via UCP1-Dependent Lipolysis / M. Dong [et al] // *Cell Metabolism*. 2013; 18: 118–129. doi: 10.1016/j.cmet.2013.06.003

21. Ivanova D., Dirks A., Fejtova A. Bassoon and piccolo regulate ubiquitination and link presynaptic molecular dynamics with activity-regulated gene expression // *J Physiol*. 2016; 1;594(19): 5441–5448. doi: 10.1113/JP271826.

22. Li X., Buxbaum J.N. Transthyretin and the brain re-visited: Is neuronal synthesis of transthyretin protective in Alzheimer's disease? // *Mol Neurodegeneration*. 2011; 6(79): 1–17. doi: 10.1186/1750-1326-6-79

23. Modulation of alpha-thrombin function by distinct interactions with platelet glycoprotein Ibalpha / R Celikel [et al] // *Science*. 2003; 301(5630):218–221. doi: 10.1126/science.1084183

24. The impact of cold on the respiratory tract and its consequences to respiratory health / M. D'Amato [et al] // *Transl. Allergy*. 2018; 8 (20): 1–8. doi: 10.1186/s13601-018-0208-9

25. Vitronectin – master controller or micro-manager? / D.I. Levesley [et al] // *IUBMB Life*. 2013; 807–818. doi: 10.1002/iub.1203

26. Vitronectin improves cell survival after radiation injury in human umbilical vein endothelial cells / H. Masaharu [et al] // *FEBS Open Bio*. 2012; 2: 334–338. doi: 10.1016/j.fob.2012.10.002

27. WMA. Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013. – URL:<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>(дата обращения 08.02.2023).

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

МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И УРОВЕНЬ АГРЕГАЦИИ КЛЕТОК КРОВИ В ОБЛАСТИ ВОСПАЛЕНИЯ У ЛЮДЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ЕВРОПЕЙСКОМ СЕВЕРЕ

DOI 10.25789/YMJ.2023.81.22

УДК 612.112:616-002

Проанализированы иммунологические результаты больных с бронхитом и колитом, а также у практически здоровых лиц в возрасте от 21 до 55 лет с целью изучения межклеточных взаимодействий и относительной доли агрегации нейтрофилов в области воспаления у людей, проживающих на Севере. На фоне нейтропении в области воспаления менее выражен уровень миграции моноцитов и лимфоцитов. В условиях приближенных к физиологическим в экссудате «кожного окна» существенных различий в уровне миграции лейкоцитов не выявлено. При нейтропении в периферической венозной крови выше содержание агрегатов нейтрофилов в области воспаления. Агрегация нейтрофилов приводит к значительно более активной экзосекреции, дегрануляции и лизису клеток агрегата, что может быть одним из механизмов формирования нейтропении у людей, проживающих на Севере.

Ключевые слова: агрегация, нейтрофилы, моноциты, лимфоциты, нейтропения, бронхит, колит.

The immunological results of people with bronchitis and colitis, as well as practically healthy people aged 21 to 55 years at the time of examination were analyzed in order to study intercellular interactions and the relative proportion of neutrophil aggregation in the area of inflammation in people living in the North. Against the background of neutropenia in the area of inflammation, the level of migration of monocytes and lymphocytes is less pronounced. In conditions close to physiological, in the exudate of the "skin window", no significant differences in the level of leukocyte migration were revealed. With neutropenia in peripheral venous blood, the content of neutrophil aggregates in the area of inflammation is higher. Aggregation of neutrophils leads to significantly more active exosecretion, degranulation and lysis of aggregate cells, which may be one of the mechanisms for the formation of neutropenia in people living in the North.

Keywords: aggregation, neutrophils, monocytes, lymphocytes, neutropenia, bronchitis, colitis.

ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН, Институт физиологии природных адаптации, г. Архангельск: **ДОБРОДЕЕВА Лилия Константиновна** – д.м.н., проф., гл.н.с., директор, ORCID: 0000-0001-5080-6502, **БАЛАШОВА Светлана Николаевна** – к.б.н., с.н.с., ifrsvetlana@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4828-6485, **САМОДОВА Анна Васильевна** – к.б.н., в.н.с., ORCID: 0000-0001-9835-8083.