

28. Grading cartilage damage with diffuse reflectance spectroscopy: Optical markers and mechanical properties / N.R. Rovnyagina, G.S. Budylin, P.V. Dyakonov, Y.M. Efremov [et al.] // *J Biophotonics*. 2023. No.16(3):e202200149. doi: 10.1002/jbio.202200149.
29. Hawkes P.W., Spence J.C. Atomic Force Microscopy in the Life Sciences // *Science of Microscopy*. 2007. No.10.1007/978-0-387-49762-4. P:1025–1069. doi:10.1007/978-0-387-49762-4\_16
30. Indentation versus tensile measurements of Young's modulus for soft biological tissues / C.T. McKee, J.A. Last, P. Russell, C.J. Murphy // *Tissue Eng Part B Rev*. 2011. No.7(3). P:155-64. doi: 10.1089/ten.TEB.2010.0520.
31. International Conference on Mechatronics and Automation (ICMA) - A cost-effective microindentation system for soft material characterization / W. Zhang, X. Dong [et al.] // 2015. P:825–830. doi:10.1109/icma.2015.7237592
32. S. The prevalence rates of refractive errors among children, adolescents, and adults in Germany // *Clinical Ophthalmology*. 2008. No.601. doi.org/10.2147/oph.s2836
33. Keratoconus: biomechanics ex vivo / R. Lohmüller, D. Böhringer, P.C. Maier, A.K. Ross [et al.] // *Klin Monbl Augenheilkd*. 2023. No. 240(6). P:774-778. doi: 10.1055/a-2062-3633
34. Kontomaris S.V., Stylianou A. Atomic force microscopy for university students: applications in biomaterials // *European Journal of Physics*. 2017. No. 38(3):033003. doi:10.1088/1361-6404/aa5cd6
35. Lavanya Devi A.L., Nongthomba U., Bobji M.S. Quantitative characterization of adhesion and stiffness of corneal lens of *Drosophila melanogaster* using atomic force microscopy // *J Mech Behav Biomed Mater*. 2016. No.53. P:161-173.
36. Nanoscale topography of the corneal epithelial basement membrane and Descemet's membrane of the human / G.A. Abrams, S.S. Schaus, S.L. Goodman, P.F. Nealey, C.J. Murphy // *Cornea*. 2000. No.19. P:57–64. doi.org/10.1097/00003226-200001000-00012].
37. New locus for autosomal dominant high myopia maps to the long arm of chromosome 1 / P. Paluru, S.M. Ronan, E. Heon, M. Devoto, Wildenberg [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2003. No. 44. P:1830–1836. doi: 10.1167/iovs.02-0697
38. Nguyen B.A., Roberts C.J., Reilly M.A. Biomechanical Impact of the Sclera on Corneal Deformation Response to an Air-Puff: A Finite-Element Study // *Front Bioeng Biotechnol*. 2019. No.10(6). P:210. doi: 10.3389/fbioe.2018.00210.
39. Novel parameter of corneal biomechanics that differentiate normals from glaucoma / R. Lee, R.T. Chang, I.Y. Wong [et al.] // *J. Glaucoma*. 2016b. No. 25. P:603-609. doi: 10.1097/IJG.0000000000000284
40. Mechanical properties of anterior lens capsule assessed with AFM and nanoindenter in relation to human aging, pseudoexfoliation syndrome, and trypan blue staining / Y.M. Efremov, N.A. Bakhchieva, B.S. Shavkuta [et al.] // *J Mech Behav Biomed Mater*. 2020. No. 112:104081. doi: 10.1016/j.jmbbm.2020.104081.
41. Microindentation test for assessing the mechanical properties of cartilaginous tissues / X. Li, Y.H. An, Y.D. Wu // *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2007. No. 80(1). P:25-31. doi: 10.1002/jbm.b.30564.
42. Microindentation for in vivo measurement of bone tissue mechanical properties in humans / A. Diez-Perez, R. Güerri, X. Nogues [et al.] // *J Bone Miner Res*. 2010. No. 25(8). P:1877-85. doi: 10.1002/jbmr.73.
43. Oyen M.L. Nanoindentation of Biological and Biomimetic Materials // *Adv Mater*. 2012. P:0–0. doi:10.1111/j.1747-1567.2011.00716.x
44. Prevalence and associated factors of myopia in high-school students in Beijing / L.J. Wu, Q.S. You, J.L. Duan [et al.] // *PLoS ONE*. 2015. No.10: e0120764. doi: 10.1371/journal.pone.0120764
45. Probing Micromechanical Properties of the Extracellular Matrix of Soft Tissues by Atomic Force Microscopy / I. Jorba, J.J. Uriarte, N. R. Campillo, Farré, D. Navajas // *J Cell Physiol*. 2017. No. 232(1). P:19-26. doi: 10.1002/jcp.25420
46. Sicard D., Fredenburgh L.E., Tschumperlin D.J. Measured pulmonary arterial tissue stiffness is highly sensitive to AFM indenter dimensions // *J Mech Behav Biomed Mater*. 2017. No.74. P:118-127. doi: 10.1016/j.jmbbm.2017.05.039.
47. Soden P.D., Kershaw I. Tensile testing of connective tissues // *Med Biol Eng*. 1974. No.12(4). P:510-8. doi: 10.1007/BF02478609.
48. Softening Effects in Biological Tissues and NiTi Knitwear during Cyclic Loading / Y.F. Yasenchuk, E.S. Marchenko, S.V. Gunter [et al.] // *Materials (Basel)*. 2021. No.21;14(21):6256. doi: 10.3390/ma14216256.
49. Standardized tensile testing of soft tissue using a 3D printed clamping system / M. Scholze, S. Safavi, K.C. Li, B. Ondruschka [et al.] // *HardwareX*. 2020. No. 21;8:e00159. doi:10.1016/j.ohx.2020.e00159.
50. Tensile biomechanical properties and constitutive parameters of human corneal stroma extracted by SMILE procedure / Y. Xiang, M. Shen, C. Xue [et al.] // *J Mech Behav Biomed Mater*. 2018. No.85. P:102-108. doi: 10.1016/j.jmbbm.2018.05.042.
51. Use of Nanoindentation in Determination of Regional Biomechanical Properties of Rabbit Cornea After UVA Cross-Linking / X. Zheng, Y. Xin, C. Wang [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2023. No. 3;64(13). P:26. doi:10.1167/iovs.64.13.26.
52. Vellara H.R., Patel D.V. Biomechanical properties of the keratoconic cornea: a review // *Clin Exp Optom*. 2015. No. 98(1). P:31-8. doi: 10.1111/cxo.12211.
53. Wollensak G., Iomdina E. Long-term biomechanical properties of rabbit cornea after photodynamic collagen crosslinking // *Acta Ophthalmol*. 2009. No. 87(1). P:48-51. doi: 10.1111/j.1755-3768.2008.01190.x.

К.О. Пашинская, А.В. Самодова

## РОЛЬ ТРАНСПОРТНЫХ БЕЛКОВ КРОВИ В РЕАКЦИЯХ АДАПТАЦИИ К ДИСКОМФОРТНЫМ, ЭКСТРЕМАЛЬНО ДИСКОМФОРТНЫМ УСЛОВИЯМ СЕВЕРА И АРКТИКИ

DOI 10.25789/YMJ.2024.86.18

УДК 612.06: 612.017.1:612.398.12

Целью данного обзора является интеграция данных о роли транспортных белков крови в реакциях адаптации к дискомфортным и экстремально дискомфортным условиям Севера и Арктики РФ. Регуляция сдвигов гомеостаза у человека в неблагоприятных условиях Арктики осуществляется, в том числе за счет увеличения продукции гаптоглобина и трансферрина, реализующих антиоксидантную, иммуномодулирующую функции. Увеличение концентраций иммуноглобулинов в крови обеспечивает эффективность утилизации продуктов метаболизма, компонентов клеточного разрушения и повреждения. В неблагоприятных условиях Севера и Арктики возникает сдвиг и нарушение адаптационных изменений липидного обмена.

**Ключевые слова:** гаптоглобин, трансферрин, иммуноглобулины, липид-транспортные комплексы, неблагоприятные условия Севера и Арктики, адаптация.

Институт физиологии природных адапций ФГБУН ФИЦКИА им. акад. Н.П. Лаврова УрО РАН, Архангельск: **ПАШИНСКАЯ Ксения Олеговна** – м.н.с., nefksu@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6774-4598, **САМОДОВА Анна Васильевна** – к.б.н., в.н.с., зав. лаб., annapoletaeva2008@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9835-8083.

The purpose of this review is to integrate data on the role of blood transport proteins in adaptation reactions to uncomfortable and extremely uncomfortable conditions of the North and Arctic of the Russian Federation. Regulation of shifts in homeostasis in humans under unfavorable Arctic conditions is carried out, among other things, by increasing the production of haptoglobin and transferrin, which perform antioxidant and immunomodulatory functions. An increase in the

concentration of immunoglobulins in the blood ensures the efficiency of utilization of metabolic products, components of cellular destruction and damage. In the unfavorable conditions of the North and the Arctic, a shift and disruption of adaptive changes in lipid metabolism occurs.

**Keywords:** haptoglobin; transferrin; immunoglobulins; LDL; HDL; adverse conditions of the North and the Arctic; adaptation.

**Введение.** Риск срыва адаптации обусловлен напряжением и истощением функциональных резервов организма при воздействии неблагоприятных факторов. На основе изменения параметров гепатобилиарной, иммунной, антиоксидантной и липид-транспортной систем, обеспечивающих адапционно-компенсаторные перестройки, проводится оценка состояния адаптированности и определения рисков срыва физиологических механизмов адаптации [24].

Влияние на организм человека комплекса неблагоприятных факторов северных и арктических территорий сопровождается перестройкой внутренней среды организма и проявляется изменением физиологических параметров системы крови. Сдвиг параметров системы крови в сторону пониженных или повышенных значений относительно региональных пределов нормы является критерием риска срыва адаптации, который обусловлен в свою очередь напряжением иммунных, метаболических и эндокринных механизмов регуляции [11].

Установлено, что у жителей Севера происходит преимущественно снижение концентрации альбумина и изменение содержания других белковых фракций, в том числе  $\alpha$ 2-макроглобулина, церуплазмينا, трансферрина, иммуноглобулинов [10,33].

**Целью** данного обзора является интеграция данных о роли транспортных белков крови в реакциях адаптации к дискомфортным и экстремально дискомфортным условиям Севера и Арктики РФ.

**Роль трансферрина, гаптоглобина, иммуноглобулинов и липид-транспортных комплексов в реакциях адаптации к условиям Севера и Арктики.** В условиях высоких широт развитие гипоксии обусловлено кислородной недостаточностью и разреженностью воздуха. При развитии гипоксического состояния происходит активация факторов, индуцируемых гипоксией (HIFs), усиливающих транскрипцию различных генов, обеспечивающих адаптацию на клеточном и системном уровнях [4,16].

HIF-1 контролирует увеличение уровня эритропоэтина, эритропоэтической активности и синтеза гемоглобина. Показано, что HIF-1 регулирует

экспрессию генов, участвующих в обмене железа: гаптоглобина, трансферрина, рецептора к трансферрину (TfR). Кроме того, HIF1 участвует в регуляции обмена веществ и клеточного метаболизма. Таким образом, регуляция генов-мишеней HIFs направлена на обеспечение оптимальной доставки кислорода, регуляции метаболизма и поддержания выживаемости клеток в условиях гипоксии [41,46].

Активация эритропоэза у жителей Севера и Арктики обусловлена в том числе воздействием на организм низких температур. В ходе адаптации к холоду наряду с интенсификацией эритропоэза увеличение потребления кислорода свидетельствует о метаболической перестройке с предпочтительным использованием в качестве энергетического субстрата окисление липидов. Активация липидного метаболизма обуславливает повышение кислородного запроса тканей [16].

При увеличении интенсивности эритропоэза в условиях Севера, Арктики возникает потребность в связывании и транспорте свободного железа трансферрином и гемового железа гаптоглобином. Об увеличении интенсивности эритропоэза у жителей Европейского Севера и Арктики свидетельствует увеличение концентрации трансферрина, мембранного и свободного рецепторов к трансферрину [10,14,22].

Главной функцией трансферрина является транспорт железа и обеспечение эффективности эритропоэза за счет поддержания выживаемости, пролиферации, дифференцировки эритроидных клеток [44]. С повышением в крови концентраций трансферрина и рецепторов к данному транспортному белку ассоциировано увеличение агрегации эритроцитов, с большей частотой агрегации клеток в 1,5-1,7 раза у жителей Арктики [43].

Интенсификация эритропоэза, увеличение уровня трансферрина происходит как у жителей высоких широт, так и высокогорья. При адаптации к низкому уровню кислорода в условиях высокогорья и высоких широт активация HIF-1 и увеличение содержания трансферрина является механизмом физиологической компенсации снижения доступности Fe и O<sub>2</sub>. Однако повышенная регуляция трансферрина способствует увеличению тромбооб-

разования и агрегации тромбоцитов. У жителей высокогорья Гималаев высокий уровень трансферрина в крови обуславливает гиперкоагуляцию, повышая уровень тромбина и XIIa фактора при одновременном снижении антитромбиновой активности [40]. Увеличение тромбообразования при повышенных концентрациях трансферрина ассоциируется с тяжестью заболевания COVID-19 и потребностью в связывании высвобождающегося железа при повреждении клеток вирусной частицей [17].

Повышение содержания трансферрина в крови обусловлено в том числе его ролью в поддержании иммунологической реактивности. Трансферрин обеспечивает иммунокомпетентные клетки необходимым количеством железа. Лимфоциты, подверженные влиянию антигена или митогена, экспрессируют рецепторы к интерлейкину-2 (CD25) и запускают в определенном клеточном цикле экспрессию рецептора к трансферрину (CD71), что является признаком активации лимфоцитов и их пролиферации [11].

Основная функция гаптоглобина направлена на обеспечение связывания свободного гемоглобина при разрушении эритроцитов в циркуляции. Потребность связывания гемоглобина в условиях Севера и Арктики обусловлена увеличением повреждения циркулирующих эритроцитов в результате активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) эритроцитарных мембран, истощения антиоксидантной защиты, снижения энергообеспеченности эритроцитов [5,6,16].

В условиях гипоксии активация процессов ПОЛ сопровождается дезорганизацией, повреждением мембраны эритроцитов. Целостность эритроцитарной мембраны представляет мембранный барьер, который сохраняет внутриклеточное размещение гемоглобина. Разрушение эритроцитов в кровотоке (внутрисосудистый гемолиз) сопровождается высвобождением эритроцитарной АТФ и гемоглобина в кровотоке. Свободный гемоглобин подвергается окислительной деструкции до гема или необратимо связывается с гаптоглобином [7,19].

Поступление гаптоглобина во внутрисосудистое пространство для нейтрализации свободного гемоглобина и

скорость выведения образовавшегося комплекса гаптоглобин–гемоглобин (Hp–Hb) зависит от структуры, размера молекул фенотипов гаптоглобина: Hp 1-1; Hp 2-1; Hp 2-2. Так, размер и молекулярная масса Hp 1-1 гораздо меньше, что определяет большую мобильность при проникновении в кровеносное русло. Комплексы Hp 1-1–Hb более эффективно поглощаются и удаляются при связывании с рецептором CD163 макрофагов для последующего расщепления гема, чем комплексы Hp 2-2–Hb. Таким образом, Hp1-1 обладает большими антиоксидантными и противовоспалительными свойствами [18].

Вариация в частоте типов гаптоглобина может обуславливать восприимчивость групп населения к определенным заболеваниям. Для европейского населения наиболее часто встречается Hp 2-1, реже Hp 2-2 и самый низкий уровень Hp 1-1. В русской популяции наиболее полно изучен аллель Hp1, для которого характерна большая вариация частоты с широтной изменчивостью 0,17-0,51. Так, для населения циркумполярной зоны и территории Европейского Севера характерны низкие частоты Hp1 [1].

Однако существует противоречивость данных об ассоциации заболеваний с типом гаптоглобина. Неоднозначна зависимость частоты инсульта у лиц с сахарным диабетом от типа гаптоглобина [38,42]. В исследовании Eriksson M.I. не установлено ассоциации типа гаптоглобина с заболеванием мелких сосудов головного мозга (SVD), что противопоставлено данным о связи типа Hp1 с SVD при сахарном диабете 1 типа [37]. Концентрация гаптоглобина увеличивается при колоректальном раке и раке желудка [3,36]. Для статистически значимых результатов взаимосвязи заболеваний с типом гаптоглобина необходимо учитывать, что у пациентов наиболее часто происходит отягощение несколькими заболеваниями [18].

При внутрисосудистом разрушении эритроцитов образование комплекса Hp–Hb направлено на предотвращение окислительного стресса. По сравнению с системным кровообращением связывание свободного гемоглобина в ЦНС происходит в меньшей степени, что обусловлено низкой продукцией гаптоглобина олигодендроцитами и астроцитами, а также минимальным CD163-опосредованным клиренсом образовавшихся Hp–Hb комплексов микроглией. Повышение уровней гаптоглобина, Hp–Hb в головном мозге

вызывает более быстрое поглощение железа паренхимой мозга и макрофагами со снижением каскада нейровоспаления [47].

В целях борьбы с развитием рака и аутоиммунными, нейродегенеративными заболеваниями рассматриваются белки, связанные с повреждением (DAMPs), в том числе гаптоглобин, способные инициировать эффекторный иммунный ответ. Показано, что гаптоглобин играет важную роль в активации дендритных клеток, экспрессии ими специфических маркеров и Th1-ассоциированных провоспалительных цитокинов. При стимуляции гаптоглобином миграция дендритных клеток в лимфатические узлы и взаимодействие с CD4+ и CD8+ лимфоцитами приводит к активации их эффекторных функций [39].

В процессе адаптации к условиям Севера и Арктики длительное напряжение регуляции иммунного гомеостаза приводит к изменению реактивности иммунной системы, обуславливая риск срыва адаптационных перестроек и определяя склонность к переходу острых воспалительных процессов в хронические [11].

Для оценки влияния неблагоприятных факторов на иммунологическую реактивность информативно определение состояния клеточного и гуморального иммунитета путем определения содержания субпопуляций лимфоцитов (CD), сывороточных иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG, IgE), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и цитокинов [24].

Выяснение общих закономерностей изменения иммунологической реактивности человека в условиях Севера и Арктики, определение резервных и компенсаторных возможностей иммунного гомеостаза в конкретных условиях или в связи с определенными факторами дает возможность выявления рисков срыва адаптационных перестроек с подбором наиболее оптимальных стратегий предотвращения перехода в состояние предболезни, хронизации патологических процессов и онкогенеза [29].

Так, в условиях Арктики при определении субпопуляций лимфоцитов CD10+, CD71+ проводится оценка адаптированности иммунной системы. Кроме того, установлено, что повышенная клеточно-опосредованная цитотоксичность лимфоцитов у людей, проживающих на Арктической территории, ассоциирована с сокращением резервных возможностей регуляции иммунной системы с риском формиро-

вания функциональной недостаточности Т-лимфоцитов, дисиммуноглобулинемии, дефицита фагоцитарной защиты, обуславливая раннее развитие экологически зависимых иммунодефицитов, склонность к хроническому течению заболеваний [28,29].

Клеточно-опосредованная цитотоксическая активность лимфоцитов CD8+, CD16+ является резервным механизмом иммунной защиты при дефиците зрелых Т-лимфоцитов CD3+ в экстремально неблагоприятных условиях Севера и Арктики. Однако повышенная цитотоксическая активность лимфоцитов обуславливает увеличение содержания в циркуляции продуктов повреждения тканей, разрушения клеток. После осуществления реакции цитолиза лимфоцитами повышение количества антигенных детерминант в комплексе с иммуноглобулинами косвенным образом свидетельствует о наличии не утилизированных клеточных остатков [13,32].

У жителей Севера и Арктики возможны разные варианты иммунного дисбаланса содержания иммуноглобулинов в крови. Негативными сдвигами со стороны иммунной системы при адаптации к неблагоприятным климатическим условиям Севера является снижение содержания в крови Т-лимфоцитов (CD3+) и концентрации IgA. При дефиците лимфоцитов с молекулой ассоциированного комплекса трансдукции сигнала CD3+ происходит снижение активности гуморального ответа IgG и IgA или преимущественное преобладание содержания IgM. Снижение уровня IgA наряду с высокими концентрациями IgM происходит при напряжении гуморальных факторов иммунной защиты, в том числе в условиях контрастной фотопериодики северных и арктических территорий [11].

Показано, что угнетающее действие на гуморальный иммунитет происходит и в условиях гипоксии высокогорья. Так, у детей и юношей, проживающих у среднегорья Эльбруса (1850 м над уровнем моря), регистрировалось снижение уровня IgA и IgM с возвращением к исходным уровням при долговременной адаптации. В исследовании основных показателей иммунитета постоянных жителей горных регионов Тянь-Шаня и Восточного Памира (2100-2600 м над уровнем моря) выявлено снижение синтеза IgA, IgM и IgG [2,26].

Функциональная активность лимфоцитов, в том числе антителообразующих клеток, обусловлена их метабо-

лической программой и энергообеспеченностью. При гипоксии происходит угнетение метаболизма и функций иммунокомпетентных клеток. При активации HIF в условиях гипоксии энергетическое перепрограммирование В-лимфоцитов на гликолитический метаболизм проявляется в ухудшении наработки высокоаффинных IgG [34,45].

Повышение концентрации иммуноглобулинов у жителей Севера и Арктики предполагает их защитно-приспособительное действие. В условиях неблагоприятного климата значительно увеличивается и расширяется спектр антигенных структур, обуславливая активизацию продукции антител. Увеличение синтеза иммуноглобулинов направлено на поддержание гомеостаза организма в изменяющихся условиях внешней и внутренней среды, обеспечивая направленный транспорт вещества или субстрата, вызвавших их образование и иммунных комплексов в места утилизации, клиренса [11,32].

Для энергетического обеспечения адапционно-компенсаторных реакций происходит перестройка метаболических процессов с активацией липидного обмена. Оценка биохимических показателей липидного обмена (ОХС, ТГ, ЛПНП, ЛПВП, коэффициент атерогенности) дополняет информацию об адапционных возможностях организма на основе анализа метаболической составляющей функциональных резервов организма. Для лиц, проживающих в неблагоприятных условиях Севера и Арктики, изменение в липидтранспортной системе характеризуется формированием дислипидемии с увеличением уровня ОХС, ТГ, ЛПНП и снижением содержания ЛПВП. Возникновение энергетического дисбаланса и нарушение метаболического гомеостаза при воздействии неблагоприятных факторов на организм человека является проявлением дезадаптации. У коренных жителей Севера, придерживающихся традиционного уклада жизни и типа питания, наиболее благоприятные профили липидного обмена. Усиление белково-липидного обмена и минимизация углеводного обмена способствует высокой степени адаптации к экстремальным климатогеографическим факторам [8,9,30,31].

Сдвиги показателей липидного обмена отображают мобилизацию энергетических ресурсов в ответ на комплексное действие неблагоприятных факторов. При мобилизации резервов организма снижение уровня ЛПВП обуславливает недостаточность компенсации дислипидемии [30]. Таким об-

разом, для жителей Севера и Арктики характерен высокий риск развития нарушений в липидном обмене, проявляющийся снижением антиатерогенной защиты организма.

Снижение уровня ЛПВП обусловлено дисфункцией липид-транспортных частиц, которая возникает при реорганизации липидных компонентов и изменении протеома при модификации или замещении основного аполипопротеина А-I (апоА-I). Так, повышение в крови содержания белков острой фазы (сывороточного амилоида А, гаптоглобина, церуплазмينا, фибриногена,  $\alpha$ 1-антитрипсина), компонентов системы комплемента (С3, С4А, С4В, С9) приводит к конкурентному замещению апоА-I в ЛПВП.

В условиях высоких широт адаптация человека к неблагоприятным условиям является чрезвычайно сложным процессом, требующим перестройки организма, в том числе к влиянию производственных условий труда. Показана информативность изменения показателей липидного обмена при различных неблагоприятных условиях труда. Установлено, что у рабочих машиностроительного предприятия с повышенным уровнем вибрации и шума увеличиваются уровни атерогенных липидов (ОХС, ЛПНП) и снижаются – антиатерогенные ЛПВП, что ассоциировано с напряжением функционального состояния организма. На нефтеперерабатывающем предприятии у рабочих, подверженных воздействию химического фактора, показано повышение концентраций ОХС, ЛПНП с более низким уровнем ЛПВП. При воздействии электромагнитных полей производственной частоты у сотрудников установлено повышение уровня ОХС, ЛПНП, индекса атерогенности [15,20,27].

Показано изменение и информативность гематологических, биохимических, иммунологических показателей при воздействии на организм различных неблагоприятных факторов, в том числе климатогеографических [10,12,21,23,25, 33,35].

**Заключение.** Итак, действие комплекса неблагоприятных климатических условий северных и арктических территорий вызывает достаточно высокое напряжение регуляции метаболических процессов, создавая значительную потребность в транспортном обеспечении с накоплением в крови продуктов метаболизма, эндогенных метаболитов [11].

Недостаточность утилизации и выведения из организма различных про-

дуктов жизнедеятельности является неблагоприятным фактором. Потребность в связывании и транспорте для последующего клиренса обусловлена в том числе накоплением не утилизируемых компонентов клеточного повреждения, разрушения при избыточной цитотоксической активности лимфоцитов с увеличением концентраций в крови циркулирующих иммунных комплексов.

Изменение содержания компонентов протеома крови направлено на поддержание оптимального в конкретных условиях функционального состояния организма. Уровень содержания белков крови необходимо рассматривать в совокупности с иммунологическими параметрами для анализа направленности изменения метаболизма, гомеостаза и определения риска срыва адаптации.

В неблагоприятных, экстремально неблагоприятных условиях Севера и Арктики возникают риски срыва адаптации на фоне нарушения эффективности механизмов клиренса и утилизации посредством фагоцитоза. В данных условиях увеличивается потребность в транспортных белках, обеспечивающих эффективное связывание, транспорт и утилизацию различных продуктов жизнедеятельности, в том числе трансферрина, гаптоглобина, иммуноглобулинов и ЛПВП.

Таким образом, определение содержания белков крови информативно при оценке адапционных возможностей организма. Изменение протеома отображает информацию о перестройках в организме человека при действии неблагоприятных климатогеографических факторов. Взаимосвязь транспортных белков крови важна для характеристики состояния организма и оценки внутрисистемного, межсистемного соотношения в процессе адаптации.

*Работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований по теме лаборатории регуляторных механизмов иммунитета Института физиологии природных адаптаций Федерального исследовательского центра комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова Уральского отделения наук Российской академии наук «Механизмы взаимодействия системных и местных иммунных реакций у лиц, работающих в условиях Арктики (пос. Баренцбург арх. Шпицберген, пос. Ревда и Ловозеро Мурманской области)», № гос. регистрации 122011800217-9.*

## Литература

1. Балановская Е.В., Балановский О.П. Русский генофонд на Русской равнине. М.: ООО «Луч», 2007. 416 с.
2. Balanovskaya E.V., Balanovsky O.P. The Russian gene pool on the Russian plain. Moscow: Publishing House "Luch", 2007. 416 p.
3. Берова О.М. Иммунологические аспекты реакции организма на гипоксию в разные возрастные периоды // Известия высших учебных заведений. Приволжский район. Медицинские науки. 2007; 1: 83-91.
4. Berova O.M. Immunological aspects of the body's response to hypoxia in different age periods // Penza State University. University proceedings. Medical sciences. 2007; 1: 83-91.
5. Галектин-3, гаптоглобин и проангиогенные факторы при раке желудка / О.В. Ковалева [и др.] // Молекулярная медицина. 2022; 20(4): 28-34.
6. Galectin-3, haptoglobin and proangiogenic factors in gastric cancer / Kovaleva O.V. [et al.] // Molecular medicine. 2022; 20(4): 28-34.
7. Гипоксией индуцируемый фактор (HIF): структура, функции и генетический полиморфизм / А.Г. Жукова [и др.] // Гигиена и санитария. 2019; 98(7): 723-728.
8. Hypoxia-inducible factor (HIF): structure, function and genetic polymorphism / Zhukova A.G. [et al.] // Hygiene & Sanitation. 2019; 98(7): 723-728.
9. Голубева М.Г. Осмотическая резистентность эритроцитов, методы определения и коррекции, значение при различных патологиях // Успехи современной биологии. 2019. Т. 139. № 5: 446-456.
10. Golubeva M.G. Osmotic resistance of erythrocytes, methods of determination and correction, value at different pathologies // Uspehi sovremennoy biologii. 2019; 139(5): 446-456.
11. Голубева М.Г. Роль гаптоглобина в защите организма от токсического действия внеклеточного гемоглобина // Успехи современной биологии. 2023; 143(2): 114-122.
12. Golubeva M.G. The role of haptoglobin in protecting the body from the toxic effects of extracellular hemoglobin // Uspehi sovremennoy biologii. 2023; 143(2): 114-122.
13. Громов А.А., Кручинина М.В., Кручинин В.Н. Особенности состояния гомеостаза и липидного профиля на Севере // Атеросклероз. 2019; 15(3): 62-77.
14. Gromov A.A., Kruchinina M.V., Kruchinin V.N. Hemostasis and lipid profile features in the North // Atherosclerosis. 2019; 15(3): 62-77.
15. Гырголькау Л.А., Щербаква Л.В., Иванова М.В. Содержание липидов в крови и частота дислипидемий у коренных жителей Чукотки // Бюллетень СО РАМН. Профилактическая медицина. 2011; 31(5): 79-83.
16. Gyrgolkau L.A., Shcherbakova L.V., Ivanova M.V. Blood lipid levels and frequency of dyslipidemia at the native people of Chukotka // The Siberian scientific medical journal. 2011; 31(5): 79-83.
17. Даренская М.А. Особенности метаболических реакций у коренного и пришлого населения Севера и Сибири // Acta Biomedica Scientifica. 2014;(2):97-103.
18. Darenskaya M.A. Peculiarities of metabolic reactions in indigenous and migrant population of the North and Siberia // Acta Biomedica Scientifica. 2014;(2):97-103.
19. Добродеева Л.К., Лупачев В.В. Иммунный статус плавсостава Северного морского пароходства. В кн.: Иммунологическая реактивность человека на Севере. Архангельск: Изд-д. центр АГМА, 1993: 16-21.
20. Dobrodeeva L.K., Lupachev V.V. The immune status of the crew of the Northern Shipping Company. In: Human immunological reactivity in the North. Arkhangelsk: Publishing House of the AGMA Center, 1993: 16-21.
21. Добродеева Л.К., Самодова А.В., Карякина О.Е. Взаимосвязи в системе иммунитета. Екатеринбург: РИО УрО РАН, 2014. 200 с.
22. Dobrodeeva L.K., Samodova A.V., Karyakina O.E. Interrelations in the immune system. Ekaterinburg: Publishing House Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2014. 200 p.
23. Зайцева Н.В., Землянова М.А. Нарушение протеомного профиля плазмы крови у населения, проживающего в зоне влияния выбросов металлургических производств // Медицина труда и промышленная экология. 2016; 12:1-5.
24. Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A. Disorders of serum proteomic profile in residents of area influenced by metallurgic industrial releases // Russian journal of Occupational health and industrial ecology. 2016; 12:1-5.
25. Каббани М.С., Сергеева Т.Б., Щёголева Л.С. Клеточно-опосредованная цитотоксичность (фенотипы CD8 и CD16) в иммунном ответе // Новые исследования. 2021. С. 36-43.
26. Kabbani M.S., Sergeeva T.B., Shchegoleva L.S. Cell-mediated cytotoxicity (phenotype of cd8 and cd16) in immune response // New studies. 2021:36-43.
27. Ким Л.Б. Транспорт кислорода при адаптации человека к условиям Арктики и кардиореспираторной патологии. Новосибирск: Наука, 2015. 216 с.
28. Kim L.B. Oxygen transport during human adaptation to Arctic conditions and cardiorespiratory pathology. Novosibirsk: Science, 2015. 216 p.
29. Липидный и адипокиновый профиль у работников нефтеперерабатывающего предприятия / Лебедева Е.Н. [и др.] // Вестник Оренбургского государственного университета. 2015; 9(184):92-95.
30. Lipid and adipokine profile in oil refinery workers / Lebedeva E.N. [et al.] // Vestnik of the Orenburg state university. 2015; 9(184):92-95.
31. Механизмы гипоксии в Арктической зоне Российской Федерации / Нагибович О.А. [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2016; 2(54): 202-205.
32. Mechanisms of hypoxia in Arctic zone of Russian Federation / Nagibovich O.A. [et al.] // Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2016; 2(54): 202-205.
33. Нарушение обмена железа – универсальный патогенетический фактор в поражении органов и систем при COVID-19 / И.А. Шикалова [и др.] // Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского. 2021; 10 (2): 259-267.
34. Disorder of iron metabolism as a universal pathogenetic factor in damage to organs and systems in Covid-19 / Shikalova I.A. [et al.] // Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care. 2021; 10 (2): 259-267.
35. Нарыжный С.Н., Легина О.К. Гаптоглобин как биомаркер // Биомедицинская химия. 2021; 67(2): 105-118.
36. Naryzny S.N., Legina O.K. Haptoglobin as a biomarker // Biomedical Chemistry. 2021; 67(2): 105-118.
37. Особенности физиологии эритроцитов. Гемолиз и эриптоз / С.П. Чумакова [и др.] // Гематология и трансфузиология. 2018; 63(4): 343-351.
38. Features of the physiology of erythrocytes. Hemolysis and eryptosis / Chumakova S.P. [et al.] // Russian journal of hematology and transfusiology. 2018; 63(4): 343-351.
39. Оценка влияния производственных факторов на состояние липидного обмена у промышленных рабочих / И.Д. Демина [и др.] // Лабораторная служба. 2012;(2): 2629.
40. Evaluation of the influence of production factors on lipid metabolism in industrial workers / Demina I.D. [et al.] // Laboratory Service. 2012;(2):2629.
41. Оценка показателей липидного обмена у работников, подвергающихся воздействию электромагнитных полей производственной частоты / Л.П. Кузьмина [и др.] // Международный научно-исследовательский журнал. 2021; 11: 167-171.
42. An assessment of lipid metabolism indicators in working exposed to electromagnetic field of industrial frequency / Kuzmina L.P. [et al.] // International Scientific Research Journal. 2021; 11: 167-171.
43. Патракеева В.П., Добродеева Л.К., Гешавец Н.П. Взаимосвязь изменения гематологических и биохимических показателей периферической крови в зависимости от концентрации трансферрина и уровня лимфоцитов CD71+ // Siberian Journal of Life Science and Agriculture. 2022; 14(1): 419-434.
44. Patrakeeva V.P., Dobrodeeva L.K., Geshavec N.P. Relationship of changes in hematological indicators of peripheral blood with transferrin concentration and CD71+ lymphocyte count // Siberian Journal of Life Science and Agriculture. 2022; 14(1): 419-434.
45. Посттрансляционные окислительные модификации белков плазмы крови космонавтов после продолжительного полета. Часть II / И.М. Ларина [и др.] // Физиология человека. 2021; 47(4): 91-102.
46. Post-translation oxidation modifications of blood plasma proteins of cosmonauts after a long-term flight. Part II / Larina I.M. [et al.] // Human Physiology. 2021; 47(4): 91-102.
47. Ракицкий В.Н., Юдина Т.В., Сааркопель Л.М. Развитие проблемы интегральной оценки функционального состояния организма работающих людей // Лабораторная служба. 2013; 3: 69.
48. Rakitskii V.N., Iudina T.V., Saarkoppel L.M. Development of the problem of integral estimation of the functional state of working people // Laboratory Service. 2013; 3: 6-9.
49. Ранние диагностические и прогностические критерии нарушения здоровья у работников химического комплекса / Тимашева [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. 2020;65(12): 750-756.
50. Early diagnostic and prognostic criteria for health disorders in chemical workers / Timasheva G.V. [et al.] // Russian Clinical Laboratory Diagnostics. 2020;65(12): 750-756.
51. Собуров К.А. Особенности иммунной реактивности у постоянных жителей горных регионов // Ульяновский медико-биологический журнал. 2011; 4: 69-76.
52. Soburov K.A. Peculiarities of immune reactivity of permanent residents of mountain region // Ulyanovsk Medico-biological Journal. 2011; 4: 69-76.
53. Сочетанное влияние производственных химических факторов и напряженности труда на липидный спектр крови у разных категорий работников нефтеперерабатывающего предприятия / А.А. Иванова [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2005;1(14):286-289.
54. The combined effect of industrial chemical factors and labor intensity on the lipid spectrum of blood in different categories of workers at an oil refinery / Ivanov A.A. [et al.] // Bulletin of the Russian military medical academy. 2005;1(14):286-289.

28. Способ выявления повышенной клеточно-опосредованной цитотоксичности лимфоцитов у людей в условиях Арктики: пат. 2753693 Рос. Федерация № 2020124876 / Е.Ю. Шашкова [и др.]; заявл. 17.07.2020; опубл. 19.08.2021, Бюл. № 23. 13 с.

Method for identifying increased cell-mediated cytotoxicity of lymphocytes in people in Arctic conditions: patent 2753693 Russian Federation No. 2020124876 / Shashkova E.Yu. [et al.]; application date 17.07.2020; published 19.08.2021, Bulletin No. 23. 13 p.

29. Способ оценки адаптированности иммунной системы по уровню лимфолиферации человека в условиях Арктики: пат. 2757754 Рос. Федерация / Т.Б. Сергеева [и др.]; заявл. 17.07.2020; опубл.: 21.10.2021, Бюл. № 30. 17 с.

Method for assessing the adaptedness of the immune system by the level of human lymphoproliferation in the Arctic conditions: patent 2757754 Russian Federation / Sergeeva T.B. [et al.]; application date 17.07.2020; published: 21.10.2021, Bulletin No. 30. 17 p.

30. Сравнительная оценка частоты дислипидемии среди коренного населения Арктической зоны Якутии // Л.Д. Олесова [и др.] // Якутский медицинский журнал. 2018; 2: 30-34.

The frequency of lipid metabolism disorder among the indigenous population of the Arctic zone of Yakutia / Olesova L.D. [et al.] // Yakut medical journal. 2018; 2: 30-34.

31. Сравнительный анализ биохимических показателей крови у жителей Ямало-Ненецкого автономного округа, проживающих на различных территориях / М.А. Буюк [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. 2009; 4: 17-19.

Comparative analysis of biochemical blood parameters in residents of the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug living in various territories / Buyak M.A. [et al.] // Public Health and Life Environment. 2009; 4: 17-19.

32. Ставинская О.А., Добродева Л.К., Патракеева В.П. Уровни апоптотической гибели

лимфоцитов в зависимости от содержания цитотоксических клеток CD8+ у практически здоровых людей // Экология человека. 2021; 9:4-10.

Stavinskaya O.A., Dobrodeeva L.K., Patrakeeva V.P. Association between blood concentrations of cytotoxic CD8+ cells and lymphocyte apoptosis in healthy humans // Human Ecology. 2021; 9:4-10.

33. Старцева О.Н. Особенности лабораторных показателей липидного, белкового, углеводного обмена у приезжих жителей районов Крайнего Севера: автореф. на соиск. ученой степ. канд. биол. наук: 14.00.46 - клиническая лабораторная диагностика. Санкт-Петербург, 2008. 23 с.

Startseva O.N. Features of laboratory parameters of lipid, protein, and carbohydrate metabolism in visiting residents of the Far North: abstract for the degree of Candidate of Biological Sciences: 14.00.46 - clinical laboratory diagnostics. St. Petersburg, 2008. 23 p.

34. Титова О.В., Кузубова Н.А., Лебедева Е.С. Роль гипоксического сигнального пути в адаптации клеток к гипоксии // РМЖ. Медицинское обозрение. 2020; 4: 207-213.

Titova O.N., Kuzubova N.A., Lebedeva E.S. The role of the hypoxia signaling pathway in cellular adaptation to hypoxia // Russian medical inquiry. 2020; 4: 207-213.

35. Alterations of human plasma proteome profile on adaptation to high-altitude hypobaric hypoxia / Du X. [et al.] // J Proteome Res. 2019; 18(5):2021-2031. doi: 10.1021/acs.jproteome.8b00911

36. Haptoglobin expression in human colorectal cancer / Mariño-Crespo Ó. [et al.] // Histol Histopathol. 2019; 34(8): 953-963. doi: 10.14670/HH-18-100.

37. Haptoglobin genotype and its relation to asymptomatic cerebral small-vessel disease in type 1 diabetes / Eriksson M.I. [et al.] // Acta Diabetol. 2023; 60(6): 749-756. doi: 10.1007/s00592-023-02059-2.

38. Haptoglobin genotype does not confer a risk of stroke in type 1 diabetes / Syreeni A. [et al.] // Diabetes. 2022; 71(12): 2728-2738. doi: 10.2337/db22-0327.

39. Haptoglobin induces a specific proteomic profile and a mature-associated phenotype on primary human monocyte-derived dendritic cells / Torres A. [et al.] // Int J Mol Sci. 2022; 23(13):6882. doi: 10.3390/ijms23136882.

40. Hypoxia and low temperature upregulate transferrin to induce hypercoagulability at high altitude / Li M. [et al.] // Blood. 2022; 140 (19): 2063-2075.

41. Hypoxia-inducible factors and the regulation of lipid metabolism / Mylonis I. [et al.] // Cells. 2019; 8(3): 214-230. doi: 10.3390/cells8030214.

42. Influence of haptoglobin polymorphism on stroke in sickle cell disease patients / Edwards O. [et al.] // Genes. 2022; 13(1): 144-159. doi: 10.3390/genes13010144.

43. Intercellular interactions in peripheral venous blood in practically healthy residents of high latitudes / Dobrodeeva L.K. [et al.] // BioMed Research International. 2021; 2021: 11 p.

44. Iron-loaded transferrin potentiates erythropoietin effects on erythroblast proliferation and survival: a novel role through transferrin receptors / Fouquet G. [et al.] // Experimental Hematology. 2021; 99: 12-20. doi: 10.1016/j.exphem.2021.05.005.

45. Kierans S.J., Taylor C.T. Regulation of glycolysis by the hypoxia-inducible factor (HIF): implications for cellular physiology // Journal of Physiology. 2021; 599(1): 23-27. doi: 10.1113/JP280572.

46. Mingxiao L., Haiquan S. The role of hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  in hepatic lipid metabolism // Journal of Molecular Medicine. 2023; 101: 487-500.

47. The role of haptoglobin and hemopexin in the prevention of delayed cerebral ischaemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage / Griffiths S. [et al.] // Neurosurgical Review. 2020; 43(5): 1273-1288. doi: 10.1007/s10143-019-01169-2.

## ТОЧКА ЗРЕНИЯ

DOI 10.25789/УМЖ.2024.86.19

УДК 612.441

А.А. Никанорова, Т.В. Борисова, В.Г. Пшенникова,  
С.С. Находкин, С.А. Федорова, Н.А. Барашков

## АЛЛОСТАЗ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 2 ТИПА У ЖИТЕЛЕЙ ЯКУТИИ

ЯНЦ КМП, Якутск: **НИКАНОРОВА Алена Афанасьевна** – м.н.с., nikanorova.alena@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7129-6633>, **БАРАШКОВ Николай Алексеевич** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., barashkov2004@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6984-7934>, **ПШЕННИКОВА Вера Геннадиевна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., pshennikovavera@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6866-9462>.

Институт естественных наук СВФУ им. М.К. Аммосова: **БОРИСОВА Туяра Валерьевна** – аспирант, borisovavt96@gmail.com, **НАХОДКИН Сергей Сергеевич** – н.с., sergnahod@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6917-5760>. **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., гл.н.с. ИЕН СВФУ им. М.К. Аммосова, с.н.с. ЯНЦ КМП, sardaanafedorova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6952-3868>.

В настоящей работе у жителей Якутии с помощью математической модели SPINA в зимне-весенний период при отрицательных температурах атмосферного воздуха (от -47 до -11°C) проведена оценка аллостатической реакции щитовидной железы. Изменение гомеостаза оси гипоталамус-гипофиз-щитовидной железы (аллостаз 2 типа) при низких температурах атмосферного воздуха выявлено у 70% обследованных лиц, проживающих в экстремально холодных климатических условиях Центральной Якутии.

**Ключевые слова:** аллостаз 2-го типа щитовидной железы, SPINA-GT, SPINA-GD, свободный трийодтиронин (св.Т3), свободный тироксин (св.Т4), Якутия.

In this work an assessment of the allostatic reaction of the thyroid gland was carried out in residents of Yakutia using the mathematical model SPINA, in the winter-spring period, at negative atmospheric temperatures (from -47°C to -11°C). A change in the homeostasis of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis (type 2 allostasis) at low ambient temperatures was detected in 70% of the examined persons living in extremely cold climatic conditions of central Yakutia.

**Keywords:** type 2 thyroid allostasis, SPINA-GT, SPINA-GD, free triiodothyronine (fT3), free thyroxine (fT4), Yakutia.