

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

# ЗАВИСИМОСТЬ АКТИВНОСТИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ ЧЕЛОВЕКА НА ОБЩЕЕ КРАТКОВРЕМЕННОЕ ОХЛАЖДЕНИЕ ОТ ИСХОДНОГО СОДЕРЖАНИЯ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ КРОВИ

DOI 10.25789/YMJ.2020.71.05

УДК 612.13:613.166.9:616.155.34

Проведено изучение активности гемодинамической реакции человека на общее кратковременное охлаждение в холодовой камере в течение 5 мин при температуре -25°C в зависимости от исходного содержания нейтрофилов в периферической венозной крови. Фоновая нейтропения снижает уровень гемодинамической реакции на кратковременное общее охлаждение, обуславливая менее выраженное перераспределение нейтрофилов и лимфоцитов из циркулирующего в маргинальный пул. Достижение необходимого в данных условиях перераспределения требует более значимой вазоконстрикции и высоких концентраций эндотелина-1.

**Ключевые слова:** гемодинамическая реакция, общее кратковременное охлаждение, нейтрофилы, лимфоциты, эндотелин-1.

The hemodynamic activity of human response to general short-term cooling during 5 minutes in cold chamber at -25°C, depending on the initial content of neutrophils in the peripheral venous blood, was evaluated. Background neutropenia reduces the hemodynamic response to short-term general cooling, resulting in less pronounced redistribution of neutrophils and lymphocytes from the circulating to the marginal pool. The achievement of required in these terms redistribution needs a more significant vasoconstriction and high concentrations of endothelin-1.

**Keywords:** hemodynamic reaction, general short-term cooling, neutrophils, lymphocytes, endothelin-1.

**Введение.** Микроциркуляторное русло является системой транспортного кровотока, его функциональное состояние меняется в зависимости от состояния тканей, обеспечиваемых кровью данным участком кровотока [4, 8-10, 19, 22, 29]. Миграция и перфузия клеток обеспечивается значительным замедлением скорости кровотока в капиллярной сети кровеносного русла. При этом создается возможность прилипания клетки к стенке капилляров с последующим выходом её за пределы сосудистого русла [17, 20, 32]. Сосудистая реакция на влияние любого потенциального патогена, как правило, является двухфазной. Вначале наступает кратковременное сужение сосудов и гемоконцентрация в венозной сети. Вазоконстрикторный эффект в самой ранней реакции сосудов на повреждающий фактор установлен у серотонина. Серотонин в зависимости от дозы и времени влияния повреждающего фактора может вызывать

и спазм, и расширение сосудов [12, 16, 36]. Неоднозначные влияния и свойства серотонина включают ещё его способность стимулировать пролиферацию [14]. Влияние гистамина более однозначно. В течение первых 1-1,5 с наступает почти полное угнетение электрической активности гладких мышц венул и снижение кровенаполнения сосуда на 70-85%. Вазодилатация обеспечивает возрастание объема крови и ускорение её текучести. В этой фазе активность агрегации клеток крови уже резко снижается, а венозный отток резко увеличивается. Одновременно с дилатацией сосудов происходит расходжение клеток с формированием щелей путем сокращения преимущественно субплазмолеммального слоя. Затем через 20 с сокращается и поверхность мембрана эндотелиоцита [1]. Срок жизни гистаминовых щелей или каналов в эндотелии не превышает 10 мин. Восстановление тонуса и проницаемости сосудистой стенки, вызванной серотонином, гистамином, кининами или другими агентами, обеспечивают катехоламины. Spector W.G. и Willoughby D.A. в 1968 г. впервые показали, что ингибиторы ферментов метилтрансферазы, диоксифенилаланин-декарбоксилазы, дофамин-β-оксидазы предотвращают воспаление, вызванное серотонином, гистамином, брадикинином и

калликреином [36]. Затем в 1976 г. D.L. Marciniaik, J.J. Maciejko и D.E. Dobbins установили, что норадреналин предупреждает реакцию лимфотока на гистамин [30].

Нейтрофильные гранулоциты мигрируют к очагу патологии на самых ранних стадиях болезни, впрочем, как и при любом другом патологическом процессе нейтрофилы первыми появляются в очаге неблагополучия [23, 25, 39]. В определении направления миграции и в преодолении барьеров между кровью и тканями основную роль играют хемотаксические сигналы и специфические межклеточные взаимодействия, которые могут быть нарушены под воздействием холода. Реакция клетки на холод опосредована наличием как терморецепторов на мембране, так и рецепторов к медиаторам холодового воздействия (катехоламины, цитокины, вазомоторные амины, глюкокортикоиды).

**Цель исследования** – оценить активность гемодинамической реакции человека на общее кратковременное охлаждение в зависимости от исходного содержания нейтрофилов в периферической венозной крови.

**Материалы и методы исследования.** Проведено изучение показателей периферической венозной крови у 158 добровольцев до и сразу после нахождения в холодовой камере УШЗ-25Н (Россия) в течение 5

Институт физиологии природных адаптаций УрО РАН: **БАЛАШОВА Светлана Николаевна** – к.б.н., с.н.с., ifra-svetlana@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4828-6485, **САМОДОВА Анна Васильевна** – к.б.н., в.н.с., зав. лаб., ORCID: 0000-0001-9835-8083, **ДОБРОДЕЕВА Лилия Константиновна** – д.м.н., проф., гл.н.с., директор Института, ORCID: 0000-0001-5080-6502.

мин при температуре  $-25^{\circ}\text{C}$ . Все волонтеры на момент обследования не имели хронических и/или рецидивирующих заболеваний. Обследование проводили с письменного согласия респондентов с соблюдением основных норм биомедицинской этики в соответствии с документом «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» (Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации 1964, с изменениями и дополнениями на 2013 год).

Для исследования брали периферическую венозную кровь из локтевой вены утром натощак до и после нахождения в холодовой камере. Количество клеток лейкограммы, моноцитограммы, лимфоцитограммы, нейтограммы подсчитывали в мазках крови, окрашенных методом по Романовскому-Гимзе; моноцитограмму определяли по О.Н. Григоровой (1956), лимфоцитограмму – по методу И.А. Кассирского (1970), нейтограмму – по методу И. Тодорова (1968). Фагоцитарную активность нейтрофилов изучали с помощью тест-набора химической компании «Реакомплекс» (г. Чита). Выделение мононуклеаров из периферической крови проводили по методу А. Войн (1976), фенотипирование лимфоцитов – в непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием моноклональных антител («МедБиоСпектр», «Сорбент», г. Москва) и методом проточной цитометрии с помощью аппарата Epics XL фирмы «Beckman Coulter» (США) реактивами «Immunotech a Beckman Coulter Company» (Франция). В плазме и сыворотке крови методом твердофазного ИФА на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Evolis» фирмы «Bio-RAD» (Германия) с соответствующими реактивами определяли содержание адреналина и норадреналина («IBL» Германия), эндотелина-1 («Biomedica» Чехия).

Статистическая обработка полученных данных проведена с применением пакета прикладных программ «Statistica 10.0» (StatSoft, США). Критический уровень значимости ( $p$ ) в работе принимался равным 0,05.

**Результаты и обсуждение.** Кратковременное в течение 5 мин общее охлаждение вызывает снижение содержания нейтрофильных гранулоцитов в венозной крови более чем в 1,5 раза у 56 из 158 обследуемых (35,44%). Известно, что уровень фоновой активности иммунной систе-

мы является фактором, обеспечивающим формирование адаптивной реакции. В связи с этим результаты исследований обследуемых лиц со снижением содержания нейтрофилов были разделены на 2 группы по уровню исходного содержания нейтрофилов. В первую группу вошли лица с нейтропенией,  $n=22$  (содержание нейтрофилов  $<2,0 \times 10^9$  кл/л), во вторую – с нормальным содержанием нейтрофилов,  $n=34$  ( $2,0-5,5 \times 10^9$  кл/л). Гемодинамическая реакция на общее охлаждение с переходом нейтрофильных гранулоцитов из циркулирующего в маргинальный пул проявляется более выраженно во второй группе обследованных. Это касается и общего содержания нейтрофилов, и клеток в структуре нейтограммы (таблица). Отсутствие изменения в уровне палочкоядерных форм и нейтрофилов с 5 и более сегментами ядра в первой группе показывает, что в условиях нейтропении реагируют на холодовой фактор клетки функцио-

нально наиболее активные и зрелые. Но и до влияния общего охлаждения содержание палочкоядерных нейтрофилов и клеток с 5 сегментами ядра на фоне нейтропении было заметно ниже ( $p<0,05-0,01$ ).

Миграционная обязанность является основной для гранулоцитов, поскольку и фагоцитарная, и секреторная их функции реализуются в основном в тканях. Под влиянием общего охлаждения фагоцитарная активность нейтрофилов крови практически не снижается в обеих группах обследуемых людей ( $57,50 \pm 5,45$  и  $52,63 \pm 4,78\%$ ;  $64,55 \pm 4,77$  и  $56,36 \pm 3,32\%$ ). Нейтрофилы выполняют 2 основные функции – фагоцитоз и секреция биологически активных веществ; клетки с повышенной фагоцитарной функцией менее активно секретируют биологически активные субстанции [5, 6]. В этой ситуации можно говорить, что проявления миграционной активности нейтрофилов касаются клеток, инициирующих пре-

**Состав клеток периферической венозной крови у лиц с фоновой нейтропенией и нормальным содержанием нейтрофилов до и после кратковременного охлаждения ( $M \pm m$ )**

Клетки, $\times 10^9$ кл/л	Исходное содержание нейтрофильных гранулоцитов			
	$<2,00 \times 10^9$ кл/л		$>2,00 \times 10^9$ кл/л	
	до	после	до	после
Лейкоциты	$3,40 \pm 0,24$	$2,75 \pm 0,18^*$	$4,88 \pm 0,34$	$3,39 \pm 0,37^{**}$
Нейтрофилы	$1,70 \pm 0,11$	$1,19 \pm 0,08^*$	$2,47 \pm 0,12$	$1,65 \pm 0,12^{**}$
Сегментоядерные нейтрофилы	$1,60 \pm 0,10$	$1,11 \pm 0,08^*$	$2,26 \pm 0,12$	$1,53 \pm 0,11^{**}$
Палочкоядерные нейтрофилы	$0,10 \pm 0,02$	$0,08 \pm 0,03$	$0,21 \pm 0,05$	$0,12 \pm 0,03^*$
Нейтрофилы, 2 сегмента ядра	$0,53 \pm 0,09$	$0,31 \pm 0,06^*$	$0,76 \pm 0,07$	$0,52 \pm 0,05^{**}$
Нейтрофилы, 3 сегмента ядра	$0,70 \pm 0,04$	$0,51 \pm 0,04^*$	$0,94 \pm 0,06$	$0,68 \pm 0,06^{**}$
Нейтрофилы, 4 сегмента ядра	$0,30 \pm 0,04$	$0,23 \pm 0,03^*$	$0,45 \pm 0,07$	$0,27 \pm 0,03^*$
Нейтрофилы, 5 и $>$ сегментов ядра	$0,06 \pm 0,01$	$0,05 \pm 0,01$	$0,09 \pm 0,01$	$0,05 \pm 0,01^*$
Моноциты (общее содержание)	$0,24 \pm 0,04$	$0,18 \pm 0,03$	$0,20 \pm 0,03$	$0,19 \pm 0,03$
Промоноциты	$0,13 \pm 0,02$	$0,13 \pm 0,02$	$0,10 \pm 0,02$	$0,11 \pm 0,02$
Зрелые моноциты	$0,11 \pm 0,01$	$0,07 \pm 0,01^*$	$0,08 \pm 0,01$	$0,06 \pm 0,01$
Полиморфоядерные моноциты	$0,05 \pm 0,01$	$0,02 \pm 0,00^*$	$0,04 \pm 0,01$	$0,02 \pm 0,01$
Эозинофилы	$0,08 \pm 0,02$	$0,07 \pm 0,01$	$0,10 \pm 0,02$	$0,06 \pm 0,01$
Натуральные киллеры CD16+	$0,22 \pm 0,02$	$0,17 \pm 0,02$	$0,30 \pm 0,04$	$0,16 \pm 0,03^*$
Лимфоциты	$1,38 \pm 0,19$	$1,30 \pm 0,13$	$2,10 \pm 0,14$	$1,49 \pm 0,18^*$
Малые лимфоциты	$0,71 \pm 0,14$	$0,80 \pm 0,14$	$1,04 \pm 0,12$	$0,56 \pm 0,09^*$
Средние лимфоциты	$0,35 \pm 0,08$	$0,23 \pm 0,04^*$	$0,34 \pm 0,06$	$0,17 \pm 0,03^{**}$
Большие лимфоциты	$0,17 \pm 0,04$	$0,11 \pm 0,02^*$	$0,14 \pm 0,02$	$0,07 \pm 0,02^*$
CD3+	$0,34 \pm 0,03$	$0,20 \pm 0,04^*$	$0,34 \pm 0,06$	$0,13 \pm 0,03^{**}$
CD10+	$0,27 \pm 0,04$	$0,19 \pm 0,02^*$	$0,29 \pm 0,04$	$0,18 \pm 0,03^*$
CD71+	$0,30 \pm 0,05$	$0,19 \pm 0,05^*$	$0,36 \pm 0,06$	$0,18 \pm 0,03^*$
CD25+	$0,22 \pm 0,03$	$0,19 \pm 0,03$	$0,28 \pm 0,05$	$0,17 \pm 0,02^*$
HLADR	$0,25 \pm 0,03$	$0,22 \pm 0,04$	$0,33 \pm 0,06$	$0,16 \pm 0,02^*$
CD8+	$0,31 \pm 0,03$	$0,22 \pm 0,03^*$	$0,26 \pm 0,05$	$0,13 \pm 0,02^*$
CD4+	$0,26 \pm 0,03$	$0,21 \pm 0,04$	$0,32 \pm 0,05$	$0,13 \pm 0,03^*$
CD95+	$0,20 \pm 0,02$	$0,15 \pm 0,02^*$	$0,25 \pm 0,03$	$0,15 \pm 0,02^*$

\*  $p<0,05$ , \*\*  $p<0,01$ .

вентивные реакции защиты, обеспечивающих регуляторные реакции тканей за счет гуморальных медиаторов.

В данном исследовании не установлено изменений общей концентрации моноцитов в обеих группах, но при нейтропении после кратковременного охлаждения в структуре моноцитограммы отмечается снижение содержания зрелых и полиморфноядерных моноцитов. Тканевой пул моноцитов значительно, в 3,5 раза, превышает содержание тканевых нейтрофилов [31], поэтому миграционные процессы моноцитов являются менее интенсивными и проявляются менее выраженно.

У людей, для которых характерен более высокий фоновый уровень содержания нейтрофилов, после кратковременного охлаждения регистрируется более значительное снижение концентрации лимфоцитов, чем у лиц с нейтропенией. Эта закономерность выявлена и относительно структуры лимфоцитограммы, и содержания зрелых CD3+, активированных CD25+, CD71+, HLAII, CD10+, дифференцированных Т-клеток и натуральных киллеров CD16+, а также лимфоцитов, меченных к апоптозу CD95+. Снижение содержания лимфоцитов при нейтропении происходит за счет средних и больших лимфоцитов, содержание малых клеток не меняется. Этот факт является наиболее интересным, поскольку популяция малых лимфоцитов имеет высокое ядерно-цитоплазматическое соотношение, большую проникающую способность и возможность рециркуляции [27, 37]. Клетки способны к рециркуляции благодаря слабой связи лимфоцитов с клетками стромы лимфоидных органов и достаточно высокой степени их подвижности. Лимфоциты (особенно Т-клетки) активно рециркулируют, возвращаясь в лимфоидные органы благодаря механизму «хоминга», основанному на сродстве молекул адгезии лимфоцитов и эндотелиальных клеток лимфоидных органов. Т-лимфоциты рециркулируют более интенсивно, чем В-клетки, для осуществления цикла рециркуляции требуют времени в 4 раза меньше, наиболее активно рециркулируют Т-хелперы [13, 15].

Установлено, что гемодинамическая реакция на общее охлаждение при нейтропении и нормальном уровне нейтрофильных гранулоцитов обеспечивается без участия катехоламинов. На фоне нейтропении содержание норадреналина

составляет 229,80(200,00-361,72) и 190,66(56,60-234,04) пг/мл, адреналина – 28,95(20,76-43,84) и 30,00(23,08-34,64) пг/мл. У лиц с нормальным содержанием нейтрофилов в крови статистически значимых изменений концентрации норадреналина и адреналина также не установлено (112,55(24,80-344,68) и 70,62(45,37-276,60) пг/мл, 39,01(16,16-66,08) и 34,17(25,40-68,62) пг/мл). При нейтропении установлено повышение концентрации эндотелина-1 с 0,36(0,24-0,48) до 0,77(0,25-1,19) fmol/ml,  $p=0,028$ , частота реакции эндотелина-1 на фоне нейтропении составила  $62,50\pm9,83\%$ ; при нормальном уровне содержания нейтрофилов концентрации эндотелина-1 регистрировали в  $20,00\pm4,45\%$  при средних значениях пептида 0,99(0,56-1,68) и 0,67(0,40-1,06) fmol/ml. Таким образом, при фоновой нейтропении гемодинамическая реакция на общее охлаждение проявляется секрецией эндотелина-1. Эндотелины повышают сосудистую проницаемость, активируют нейтрофилы и тучные клетки, активируют Т-лимфоциты в вилочковой железе, усиливая иммунный ответ [7]. Следует отметить роль эндотелина-1 в качестве ингибитора апоптоза [35]. Эндотелин-1 способствует усилению экспрессии адгезивных молекул на эндотелиальных клетках сосудов и стимулирует, таким образом, агрегацию нейтрофилов, что, в свою очередь, может способствовать эндотелиальной дисфункции [40].

Итак, гемодинамическая реакция на общее кратковременное охлаждение, с переходом нейтрофильных гранулоцитов из циркулирующего в маргинальный пул, выявляется у 35,44% обследованных людей. При нормальном исходном уровне нейтрофилов после охлаждения регистрируется более выраженный переход клеток из циркулирующего в маргинальный пул без участия эндотелина-1, катехоламинов. На фоне нейтропении гемодинамическая реакция на общее охлаждение выражена слабо: содержание циркулирующих нейтрофилов снижается на  $0,51\pm0,08\times10^9$  кл/л, в то время как при нормальном фоновом уровне содержания нейтрофилов указанная разница составила  $0,82\pm0,07\times10^9$  кл/л. Подобное соотношение, но более резко выраженное, установлено и относительно содержания лимфоцитов (соответственно  $0,08\pm0,02\times10^9$  кл/л и  $0,61\pm0,09\times10^9$  кл/л). Фоновая нейтропения снижает активность миграции

лимфоцитов, преимущественно активированных Т-клеток (CD25+, HLA DRII), лимфоцитов с рецепторами к IL-2 и антигенам главного комплекса гистосовместимости класса II. Нейтрофилы обладают способностью к внутрифагосомальной и экстрацеллюлярной дегрануляции, поэтому могут регулировать на аутокринном и паракринном уровнях функциональную активность многих клеток, в том числе и лимфоцитов [5, 26, 33, 41]. Кроме того, экспрессия CD40, CD80, CD86 и HLA-DR определяет способность нейтрофилов выступать в роли антигенпрезентирующих клеток для Т-лимфоцитов [24-34]. Нейтрофильные гранулоциты являются одними из основных участников формирования цитокиновой сети, секретируя практически все известные регуляторные, провоспалительные (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , CSF, IFN $\alpha$ , IFN $\gamma$ ) и противовоспалительные (IL-4, IL-10, IL1Ra) цитокины [11, 21]. Нейтропении сопутствует повышение содержания в крови IL-17F и IFN- $\gamma$  [2, 3]. IL-17 стимулирует нейтрофильную инфильтрацию, в первую очередь активируя миграционную способность [38]. Мы рассматриваем реакцию IL-17 как компенсаторную, активирующую популяцию данных клеток при их недостаточности. IFN- $\gamma$  повышает эффективность антителозависимой цитотоксичности нейтрофилов и эозинофилов через экспрессию высокояффинных генов Fc $\gamma$ R (CD64) [28].

**Заключение.** Итак, фоновая нейтропения снижает уровень гемодинамической реакции на кратковременное общее охлаждение, обусловливая менее выраженное перераспределение нейтрофилов и лимфоцитов из циркулирующего в маргинальный пул. Достижение необходимого в данных условиях перераспределения требует более значимой вазоконстрикции и высоких концентраций эндотелина-1. Таким образом, эндотелин-1 участвует в реакции перераспределения циркулирующего и маргинального пулов клеток периферической венозной крови. Влияние общего охлаждения в климатической камере при -25°C в течение 5 мин не вызывает реакции со стороны адреналина и норадреналина.

*Работа выполнена в рамках государствования по теме «Роль внеклеточного пула молекул адгезии и коротких пептидов в формировании и исходе адаптивных реакций человека на изменение светового режима» (№ АААА-А17-117033010123-0).*

## Литература

1. Алексеев О.В. Эндотелиальное сокращение: оперативная структуризация миофibrillлярного аппарата при образовании «меченых сосудов» и ее триггерный механизм / О.В. Алексеев, А.М. Чернух // О проблемах микроциркуляции (функция и структура). – М.: Медицина, 1977. – С. 132-134.
- Alekseev O.V. Endothelial contraction: operative structuralization of the myofibrillar apparatus during the formation of "labeled vessels" and its trigger mechanism / O.V. Alekseev, A.M. Chernukh // On the problems of microcirculation (function and structure). - M.: Medicine, 1977. -- P. 132-134.
2. Балашова С.Н. Механизм формирования нейтропении у жителей Арктического региона / С. Н. Балашова // Арктич. исслед.: от экспенсивн. освоения к комплекс. развитию: мат-лы I междунар. молодеж. науч.-практич. конф. – Архангельск: САФУ, 2018. – С. 149-152.
- Balashova S.N. The mechanism of formation of neutropenia in residents of the Arctic region / S. N. Balashova // Arctic research: from extensive development to the complex development: materials of the 1st int. youth. scientific and practical conf.. - Arkhangelsk: NArFU, 2018. -- P. 149-152.
3. Балашова С.Н. Формирование нейтропении как следствие активации миграции нейтрофилов у практически здоровых людей, проживающих на Севере / С.Н. Балашова, Л.К. Добродеева // Экология человека. – 2018. – № 8. – С. 41-45.
- Balashova S.N. Formation of neutropenia as a result of activation of neutrophil migration in practically healthy people living in the North / S.N. Balashova, L.K. Dobrodeeva // Human Ecology. - 2018. - №8. - P. 41-45.
4. Бархатов И.В. Применение лазерной допплеровской флуориметрии для оценки нарушений системы микроциркуляции крови человека / И.В. Бархатов // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95, № 1. – С. 63-69.
- Barkhatov I.V. Application of laser Doppler flowmetry for assessing violations of the human blood microcirculation system / I.V. Barkhatov // Kazan Medical Journal. - 2014. - T. 95, №1. - S. 63-69.
5. Двойственная роль нейтрофильных гранулоцитов в реализации противоопухолевой защиты / И.В. Нестерова, С.В. Ковалева, Г.А. Чудилова [и др.] // Иммунология. – 2012. – № 5. – С. 281-287.
- The dual role of neutrophilic granulocytes in the implementation of antitumor protection / I.V. Nesterova, S.V. Kovaleva, G.A. Chudilova [et al.] // Immunology. - 2012. - №5. - S. 281-287.
6. Долгушин И.И. Нейтрофилы и гомеостаз / И.И. Долгушин, О.В. Бухарин. – Екатеринбург: УрО РАН, 2001. – 277 с.
- Dolgushin I.I. Neutrophils and homeostasis / I.I. Dolgushin, O. V. Bukharin. - Yekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2001. -- 277 p.
7. Дремина Н.Н. Эндотелины в норме и патологии / Н.Н. Дремина, М.Г. Шурыгин, И.А. Шурыгина // Междунар. ж-л прикладных и фундаментальн. исслед. – 2016. – № 10-2. – С. 210-214.
- Dremina N.N. Endothelin in norm and pathology / N.N. Dremina, M.G. Shurygin, I.A. Shurygin // Internat. J of applied and fundamental research. - 2016. - №10-2. - P. 210-214.
8. Козлов В.И. Исследование колебаний кровотока в системе микроциркуляции / В.И. Козлов, В.Г. Соколов // Применение лазерной допплер. флуориметрии в медицинской практике: мат-лы Второго всеросс. симпозиума. – М., 1998. – С. 8-13.
- Kozlov V.I. Study of blood flow fluctuations in the microcirculation system / V.I. Kozlov, V.G. Sokolov // Application of laser Doppler flowmetry in medical practice: materials of the II All-Russian symposium. - M., 1998. -- P. 8-13.
9. Кречина Е.К. Микроциркуляция в тканях десны пародонта / Е.К. Кречина, В.И. Коэлов, В.В. Маслова – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 80 с.
- Krechina E.K. Microcirculation in periodontal gum tissues / E.K. Krechina, V.I. Kozlov, V.V. Maslova - M.: GEOTAR-Media, 2007. -- 80 p.
10. Крупакин А.И. Новые возможности оценки иннервации микрососудов кожи с помощью спектрального анализа колебаний микротоков / А.И. Крупакин // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2004. – № 4. – С. 52-59.
- Krupatkin A.I. New possibilities for assessing the innervation of skin microvessels using spectral analysis of microhemodynamic oscillations / A.I. Krupatkin // Regional blood circulation and microcirculation. - 2004. - №4. - P. 52-59.
11. Нехаев С.Г. Полиморфно-ядерные лейкоциты как система антиэндотоксикационной защиты организма / С.Г. Нехаев, С.Г. Григорьев // Иммунология. – 2010. – Т.31. № 3. – С. 116-118.
- Nekhaev S.G. Polymorphic-nuclear leukocytes as a system of antiendotoxic defense of the body / S.G. Nekhaev, S.G. Grigoriev // Immunology. - 2010. - V.31. - №3. - P. 116-118.
12. Сперанская Т.В. Причиленное изучение влияния антиагонистов гистамина и серотонина на процесс воспаления / Т.В. Сперанская, П.И. Александров // Бюл. эксперимент. биологии и медицины. – 1975. – Т. 79, № 3. – С. 26-29.
- Speranskaya T.V. Vital study of the effect of histamine and serotonin antagonists on the process of inflammation / T.V. Speranskaya, P.I. Aleksandrov // Bul. experiment. biology and medicine. - 1975. - V. 79, №3. - P. 26-29.
13. Супрун Е.Н. Рециркуляция лимфоцитов / Е.Н. Супрун // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2014. – № 1 (36). – С. 32-36.
- Suprun E.N. Recirculation of lymphocytes / E.N. Suprun // Allergology and Immunology in Pediatrics. - 2014. - №1 (36). - P. 32-36.
14. Чернух А.М. Воспаление / А.М. Чернух. – М.: Медицина, 1979. – 448 с.
- Chernukh A.M. Inflammation / A.M. Chernukh. - M.: Medicine, 1979. – 448 p.
15. Ярилин А.А. Основы иммунологии / А.А. Ярилин. – М.: Медицина, 1999. – 608 с.
- Yarilin A.A. Fundamentals of immunology / A.A. Yarilin // M.: Medicine, 1999. – 608 p.
16. Akers R.P. Effect of vasoactive materials on the peripheral blood vessels in the hamster / R.P. Akers, B.W. Zweifach // The American journal of physiology. – 1955. – V. 183, Is. 3. – P. 529-534. DOI: 10.1152/ajplegacy.1955.183.3.529
17. Ambrus C.M. Regulation of the leukocyte level / C.M. Ambrus, J.M. Ambrus // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 1959. – V. 77. – P. 445-486. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1959.tb36920.x
18. Bhatnagar S. Exosomes released from macrophages infected with intracellular pathogens stimulate a proinflammatory response in vitro and in vivo / S. Bhatnagar, K. Shinagawa, F.J. Castellino, J.S. Schorey // Blood. – 2007. – V. 110(9). – P. 3234-3244. DOI: 10.1182/blood-2007-03-079152
19. Blood flow measurement at different depths using photoplethysmography and laser Doppler techniques / S. Bergstrand, L.G. Lindberg, A-C. Ek [et al.] // Skin. Res. Technol. – 2009. – V. 15. – P. 139-147. DOI: 10.1111/j.1600-0846.2008.00337.x
20. Carper H.A. The intravascular survival of transfused canine Pelger-Huet neutrophils and eosinophils / H.A. Carper, P.L. Hoffman // Blood. – 1966. – V. 27. – P.739-743. DOI: 10.1182/blood. V27.5.739.739
21. Cascão R. Neutrophils: warriors and commanders in immune mediated inflammatory diseases / R. Cascão, H.S. Rosario, J.E. Fonseca // Acta Reumatol. Port. – 2009. – V. 34(2B). – P. 313-326.
22. Choi C.M. Laser Dopplers to determine cutaneous blood flow / C.M. Choi, R.G. Bennett // Dermatol. Surg. – 2003. – V. 29. – P. 272-280.
23. Coussens L.M. Inflammatory cells and cancer: think different! / L.M. Coussens, Z. Werb // J. Exp. Med. – 2001. – V. 193. – P. 23-26. DOI: 10.1084/jem.193.6.F23
24. Cross-linking of neutrophil CD11b results in rapid cell surface expression of molecules required for antigen presentation and T-cell activation / G.P. Sandilands, Z. Ahmed, N. Perry [et al.] // Immunology. – 2005. – V. 114. – P. 354-368. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2004.02114.x
25. Di Carlo E. Neutrophils is the antitumoral immune response / E. Di Carlo, G. Forni, P. Muisani // Chem. Immunol. Allergy. – 2001. – V. 83. – P. 182-203. DOI: 10.1159/000071561
26. Ectosomes released by human neutrophils are specialized functional units / C. Hess, S. Sadallah, A. Hefti [et al.] // J. Immunol. – 1999. – V. 163, Is. 8. – P. 4564-4573.
27. Ford W.L. The traffic of lymphocytes / W.L. Ford, J.L. Gowans // Seminars in hematolgy. – 1969. – V. 6. – P. 67-83.
28. Huizinga T.W. Induction of neutrophil FC-gamma receptor I expression can be used as a marker for biologic activity of recombinant interferon-gamma in vivo / T.W. Huizinga, C.E. Van der Schoot, D. Roos, R.S. Weening // Blood. – 1991. – V. 77. – P. 2088-2090.
29. Humeau A. Laser Doppler perfusion monitoring and imaging: novel approaches / A. Humeau, W. Steenbergen, H. Nilsson, T. Stromberg // Med. Biol. Eng. Comput. – 2007. – V. 45. – P. 421-435. DOI: 10.1007/s11517-007-0170-5
30. Marciiniak D.L. The failure of locally administered histamine to increase lymph flow and protein efflux in the presence of norepinephrine in forelimbs of anesthetized dogs / D.L. Marciiniak, J.J. Maciejko, D.E. Dobbins // Fed. Proc. – 1976. – V. 35. – P. 851-863.
31. Meuret G. Monocyte kinetic studies in normal and disease states / G. Meuret, G. Hoffman // Brit. J. Haematol. – 1973. – V. 24. – P. 275-285. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1973.tb01652.x
32. Meuret G. Neutrophil and monocyte kinetics in a case of cyclic neutropenia / G. Meuret, T.M. Fliedner // Blood. – 1974. – V. 43. – P. 565-571. DOI: 10.1182/blood.V43.4.565.565
33. Nathan C. Neutrophils and immunity: challenges and opportunities / C. Nathan // Nature Reviews Immunology. – 2006. – V. 6(3). – P. 173-182. DOI: 10.1038/nri1785
34. Polymorphonuclear neutrophils deliver activation signals and antigenic molecules to dendritic cells: a new link between leukocytes upstream of T lymphocytes / A.M. Megiovanni, F. Sanchez, M. Robledo-Sarmiento [et al.] // J. Leukoc. Biol. – 2006. – V. 79. – P. 977-988. DOI: 10.1189/jlb.09055526
35. Shichiri M. Endothelin-1 is a potent survival factor for c-Myc-dependent apoptosis / M. Shichiri, J.M. Sedivy, F. Marumo, Y. Hirata // Mol Endocrinol. – 1998. – V. 12. – P. 172-180. DOI: 10.1210/mend.12.2.0064
36. Spector W.G. The pharmacology of inflammation / W.G. Spector, D.A. Willoughby. –

London: English universities Press Ltd., 1968.  
 37. Springer T.A. Traffic signals for lymphocytes recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm / T.A. Springer // Cell. – 1994. – V. 76, Is. 2. – P. 301-314. DOI: 10.1016/0092-8674(94)90337-9  
 38. T cell-derived IL-17 mediates epithelial changes in the airway and drives pulmonary neutrophilia / L.K. Fogli, M.S. Sundrud, S. Goel [et al.]

// J. Immunol. – 2013. – V. 191(6). – P. 3100-3111. DOI: 10.4049/jimmunol.1301360  
 39. The immune system – is it relevant to cancer development, progression and treatment? / R.J. Prestwich, F. Errington, P. Hatfield [et al.] // Clin. Oncol. – 2008. – V. 20. – P. 101-112. DOI: 10.1016/j.clon.2007.10.011  
 40. The role of endothelin-1 and endothelin receptor antagonists in inflammatory response

and sepsis / A. Kowalczyk, P. Kleniewska, M. Kolodziejczyk [et al.] // Arch. Immunol. Ther. Exp. – 2015. – V. 63. – P. 41-52. DOI: 10.1007/s00005-014-0310-1

41. Yang D. Human neutrophil defensins selectively chemoattract naive T and immature dendritic cells / D. Yang, Q. Chen, O. Chertov, J.J. Oppenheim // J. Leukoc. Biol. – 2000. – V. 68(1). – P. 9-14.

**Н.В. Зайцева, Т.С. Уланова, О.В. Долгих, Т.В. Нурисламова**  
**АССОЦИАТИВНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ УРОВНЯ КОНТАМИНАЦИИ БИОСРЕД АРОМАТИЧЕСКИМИ УГЛЕВОДОРОДАМИ И ИММУНОТРОПНЫХ ЭФФЕКТОВ У РАБОТНИКОВ НЕФТЕГАЗОДОБЫВАЮЩИХ ПРЕДПРИЯТИЙ В РАЗЛИЧНЫХ СТАЖЕВЫХ ГРУППАХ**

DOI 10.25789/YMJ.2020.71.06

УДК 54.06:575:576:616

Проведен ассоциативный анализ результатов исследования уровня контаминации биосред ароматическими углеводородами и иммунотропных эффектов у работников различных стажевых групп, занятых на предприятиях по добыче нефти и газа. Анализ результатов исследований позволил выявить цепочки устойчивых ассоциативных связей: содержание ароматических углеводородов в воздухе рабочей зоны – уровень контаминации крови работников бензолом и его гомологами – стаж работы – иммуносупрессия.

**Ключевые слова:** контаминация биосред углеводородами, CD-маркеры, полиморфизм генов.

The aim of this work was an association analysis of the study results of the biological media contamination level by aromatic hydrocarbons and immunotropic effects in workers of various employment groups working in oil and gas production enterprises.

An analysis of the research results allowed us to identify chains of stable associative relationships: the content of aromatic hydrocarbons in the working area air - the level of blood contamination of workers with benzene and its homologues - work experience - immunosuppression.

**Keywords:** biological media contamination with hydrocarbons, CD markers, gene polymorphism.

**Введение.** В числе отраслей хозяйства, определяющих уровень научно-технического прогресса страны и ее экономическое развитие, одно из ведущих мест принадлежит нефтегазодобывающей промышленности. Эта отрасль является базовым сегментом российской промышленности и является достаточно опасной для здоровья ее работников [6]. Нарушение состояния здоровья, связанное с работой на нефтегазодобывающем предприятии, обусловлено комплексом неблагоприятных факторов производственной среды [1, 4]. Основным и постоянным химическим производственным факто-

ром является сумма различных углеводородов (бензол, его гомологи) [5], основной путь поступления которых в организм – ингаляционный. При воздействии паров бензола и его гомологов через органы дыхания в результате диффузии через альвеолярные капилляры происходит прямое попадание контаминаントов в кровеносное русло [2], что оказывает негативное влияние на широкий спектр функционально-метаболических систем на молекулярном, клеточном и системном уровнях [3]. Работы по оценке генотоксического эффекта ароматических углеводородов показывают, что профессиональный контакт с данными продуктами является источником окислительного стресса и повреждения ДНК [1]. Сохранение профессионального здоровья, профессионального долголетия при помощи современных технологий, снижение уровня заболеваемости и травматизма – одна из основных задач общества, важнейшая функция государства и основа его социальной политики.

Целью данной работы являлся ассоциативный анализ результатов ис-

следования уровня контаминации биосред ароматическими углеводородами и иммунотропных эффектов у работников различных стажевых групп, занятых на предприятиях по добыче нефти и газа.

**Материалы и методы исследования.** Объектом исследования являлись воздух рабочей зоны, биологическая среда (кровь) работающих на объектах нефтегазодобычи (группа наблюдения, n=298) и работников административного аппарата управления (группа сравнения, n=80), в том числе с патологией сердечно-сосудистой системы. Отбор проб воздуха рабочей зоны на содержание ароматических углеводородов: бензола, толуола, этилбензола, о-, м-п-ксилола, проводился в сорбционные трубы с последующей термодесорбией и анализом на газовом хроматографе «Кристалл-5000». Исследование крови выполнялось методом анализа равновесной паровой фазы на газовом хроматографе, на капиллярной колонке HP-FFAP с детектором ионизации в пламени. В качестве критерии оценки содержания ароматических углеводо-

ФНЦ МПТ УРЗН, г. Пермь: **ЗАЙЦЕВА Нина Владимировна** – д.м.н., проф., акад. РАН, научный руководитель, znv@fcrisk.ru, ORCID: 0000-0003-2356-1145, **УЛЯНОВА Татьяна Сергеевна** – д.м.н., зав. отделом, ulanova@fcrisk.ru, ORCID: 0000-0002-9238-5598, **ДОЛГИХ Олег Владимирович** – д.м.н., зав. отделом, oleg@fcrisk.ru, ORCID: 0000-0003-4860-3145, **НУРИСЛАМОВА Татьяна Валентиновна** – д.м.н., зав. лаб., nurat@fcrisk.ru, ORCID: 0000-0002-2344-3037.