

О.А. Ставинская, Л.К. Добродеева, С.Н. Балашова,
В.П. Патракеева

СООТНОШЕНИЕ УРОВНЯ НЕКРОЗА И АПОПТОЗА НЕЙТРОФИЛОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ СЕВЕРЯН

DOI 10.25789/YMJ.2020.72.06

УДК 612.017:613.166.9:612.084:612.42

Изучены пределы и соотношение активности апоптоза и некроза нейтрофильных гранулоцитов в венозной периферической крови у практически здоровых людей. Установлено, что при увеличении содержания некротизированных нейтрофилов AnV+/PI+ статистически значимо растет концентрация апоптотических клеток AnV+/PI- на фоне сокращения числа циркулирующих нейтрофилов, моноцитов и Т-хелперов. Таким образом, активизация гибели нейтрофилов путем некроза может стать патогенетическим механизмом повреждения клеточных мембран (ядерной, лизосомальной или клеточной), а также формирования Т-хелперных иммунодефицитов.

Ключевые слова: некроз и апоптоз нейтрофилов, лимфоциты, цитокины, иммуноглобулины, практически здоровые люди.

The limits and correlation of apoptosis and necrosis of neutrophil granulocytes in venous peripheral blood in apparently healthy people were studied. It was found that with increasing the content of necrotic neutrophils AnV+/PI+, the concentration of apoptotic cells AnV+/PI- increases statistically to a large extent associated with the reduction of circulating neutrophils, monocytes, and t-helper cells. Thus, activation of neutrophil loss by necrosis can become a pathogenetic mechanism of cell membrane damage (nuclear, lysosomal, or cellular), as well as the formation of T-helper immunodeficiency.

Keywords: neutrophil necrosis and apoptosis, lymphocytes, cytokines, immunoglobulins, apparently healthy people.

Апоптоз и некроз в физиологических условиях, являясь запрограммированными механизмами гибели клетки при жизни организма, имеют существенные различия [5, 32]. Апоптоз морфологически проявляется признаками повреждения ядра – агрегацией хроматина, кариорексисом и кариолизисом с образованием безъядерных клеток или телец апоптоза, которые фагоцитируются макрофагами. Гибель клетки по типу некроза обуславливается лизисом клетки, наступающим в результате нарушения проницаемости мембран, в том числе ядерной, лизосомальной или клеточной. Некроз в физиологических условиях инициируется неспособностью клетки обеспечивать активный перенос воды путем осмотического обмена, требующего больших энергетических затрат. Снижение эффективности саморегуляции функции клеточных мембран приводит к выравниванию осмотического давления цитоплазмы и внеклеточной среды или цитоплазмы и лизосом, или

ядерного пространства и цитоплазмы. Повреждение мембран инициирует полное (цитоллиз) или частичное разрушение клеточных структур ферментами клетки (аутолиз, аутофагия). При некрозе содержимое цитозоля, клеточных органелл, включая лизосомы, оказывается в межклеточной среде и способно инициировать реакции различных систем, в первую очередь, калликреин-кининовую, комплемента, фибринолиза и свертывания крови.

Большое значение в регуляции гибели клеток играют цитокины, однако их роль не так однозначна. Стимуляция нейтрофилов IFN-α и IFN-γ приводит к снижению их апоптоза путем фосфорилирования тирозина STAT1 и STAT3, увеличению уровня mRNA cIAP2, активизации JAK2 [39]. Кроме того, IFN-γ, воздействуя на рецепторы TLR2 и TLR4, подавляет киназу p38 MAPK [15]. Действие IFN-γ может зависеть от количества рецепторов (IFN-γR2) на поверхности нейтрофила, при высокой их плотности происходят быстрая активация STAT-1, повышение уровня фактора IRF-1, запуск программируемой гибели гранулоцитов. При малом количестве IFN-γR2 на мембране клетки выявляются более слабая активация STAT-1, более медленное увеличение содержания IRF-1, инициируется программа пролиферации нейтрофилов [24]. Biffi W.L. с соавт. (1996) показал, что IL-6 подавляет апоптоз полиморфноядерных нейтрофилов через механизм, задействующий фактор активации тромбо-

цитов, наряду с увеличением уровня цитозольного кальция [27]. По сведениям L. Ottonello (2002), IL-6 обладает антиапоптотическим эффектом, снижая выражение белка Вах и каспазы-3 [17]. Однако существуют данные о том, что IL-6 при участии IFN-γ, действуя через свои растворимые рецепторы sIL-6R, вызывает апоптоз гранулоцитов и инициирует секрецию CXCL5, CXCL6 хемокинов для привлечения мононуклеарных лейкоцитов [25, 30]. IL-10 предотвращает программируемую гибель миелоидных клеток-предшественниц, совместно с факторами роста способствует их пролиферации. IL-10 увеличивает фосфорилирование тирозина рецептора инсулина и стимулирует активность 3-киназы/Akt и p70 S6 [28], тем самым усиливая антиапоптотическое действие молекул ERK1/2 [26]. По другим данным, гранулоциты, предварительно обработанные липополисахаридами либо TNF-α и IFN-γ, взаимодействуя с IL-10, склонны к программируемой гибели [29]. При воздействии IL-4 на нейтрофилы посредством рецепторов CD132/IL-4Rα усиливается фагоцитоз и клеточная адгезия гранулоцитов, задерживается их апоптоз [19]. Достаточно хорошо известно о проапоптотической активности TNF-α, что характеризуется увеличением уровня ферментов IA PI3K, возрастанием количества активных форм кислорода и каспазы-3 внутри гранулоцитов [11]. Эффект стимуляции апоптоза имеет прямую зависимость от концентрации TNF-α [34]. Однако

ФГБУН ФИЦ комплексного изучения Арктики им. акад. Н.П. Лаврова Уральского отделения РАН, Институт физиологии природных адаптаций г. Архангельск: **СТАВИНСКАЯ Ольга Александровна** – к.б.н., с.н.с., ifpa-olga@mail.ru, **ДОБРОДЕЕВА Лилия Константиновна** – д.м.н., проф., гл.н.с., dobrodeevalk@mail.ru, **БАЛАШОВА Светлана Николаевна** – к.б.н., с.н.с., ifpa-svetlana@mail.ru, **ПАТРАКЕЕВА Вероника Павловна** – к.б.н., в.н.с., patrakeewa.veronika@yandex.ru.

есть сведения об антиапоптотическом действии TNF- α на нейтрофилы [35]. Передача сигналов осуществляется через TNFR1 рецепторы, которые связываются с δ -PKC; образовавшийся комплекс способствует активации ERK1/2 и NF κ B и подавлению каспазы 3 [36]. На самих нейтрофилах наблюдается увеличение количества мембранного про-TNF [13], ускоряется обращение антиапоптотических белков Mcl-1 и BFL-1 [16], что свидетельствует об аутокринной регуляции процесса апоптоза.

Взаимосвязь содержания в крови мозгового натрийуретического пептида (BNP) и тяжести сердечной недостаточности хорошо изучена. При этом известно, что у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями повышается концентрация TNF- α в плазме, увеличивается содержание его клеточного рецептора и готовность к запуску апоптотического стимула [21]. Вместе с тем TNF- α через повышение активных форм кислорода индуцирует ядерные факторы гибели клетки, а также показано, что синтез растворимой формы sFas-L запускается при участии металлопротеиназ, активность которых повышена у больных с сердечной недостаточностью [18]. Однако вопрос взаимосвязи BNP и цитокинов при активизации гибели клеток, которая имеет место и в норме, и при сердечно-сосудистой патологии, фактически не изучен. Особенно важно изучение этих явлений в отношении тканей и клеток, обеспечивающих регуляторные и защитные реакции. Нейтрофильные гранулоциты являются самыми многочисленными из лейкоцитов крови. У человека за сутки вырабатывается более 1011 нейтрофильных гранулоцитов, а оборот в десятки тысяч раз меньше [14, 23]. Поэтому регуляция гибели нейтрофилов является одним из важнейших процессов сохранения их оптимального количества и функциональной активности.

В связи с вышесказанным представляло интерес выяснить пределы и соотношение активности апоптоза и некроза нейтрофильных гранулоцитов в венозной периферической крови у практически здоровых людей. Соотношение некроза и апоптоза на физиологическом уровне практически не изучено. В то же время тип распада клетки может иметь разное биологическое значение для дифференцировки, регенерации и обновления клеток и их уровня активизации [5]. Можно предполагать, что изменение соотношения между физиологическими уровнями

некроза и апоптоза может быть причиной формирования иммунодефицита, аутоенсибилизации, онкопатологии, хронического течения болезни и даже старения.

Цель работы - выяснить пределы и соотношение активности апоптоза и некроза нейтрофильных гранулоцитов в венозной периферической крови у практически здоровых людей.

Материалы и методы. Проведено обследование 138 практически здоровых людей в возрасте от 20 до 60 лет, проживающих в Архангельской области. Обследуемые лица не страдали острыми инфекционными заболеваниями, у них не было выявлено признаков аутоиммунных и лимфопролиферативных процессов. Обследование проводили с соблюдением норм и правил биомедицинской этики, утвержденных Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований (2013).

Клинический анализ периферической крови проведен на гематологическом анализаторе Sysmex XS-500i (Япония). Изучение содержания апоптотических клеток в лимфозвези проведено методом двойного окрашивания аннексином V-FITC (An+/-) и пропидиумом йодида (PI+/-). Оценку результатов проводили по окрашиванию или неокрашиванию клеток: живые клетки – An-/PI-, ранний апоптоз – An+/PI-, поздний апоптоз – An+/PI+, некроз – An-/PI+. Анализ результатов выполнен методом проточной цитометрии на проточном цитофлуориметре Epics XL (Beckman Coulter, США), в каждой пробе изучали до 5000 событий. В мазках крови, окрашенных по Романовскому – Гимзе, методом микроскопирования (Meiji Techno, Япония) изучена ядерная формула нейтрофилов (нейтрограмма). Подсчитывали до 100 нейтрофильных лейкоцитов, среди которых выделяли клетки с 1, 2, 3, 4, 5 и более сегментами ядра [9]. Для определения фагоцитарной активности нейтрофилов в пробирке смешивали 100 мкл латекса и 100 мкл крови с гепарином, затем пробирку инкубировали в термостате при температуре 37°C в течение 30 мин. По истечении времени производили отбор надосадочной жидкости, перемещали его на предметное стекло, делали мазок. Полученный мазок окрашивали по Романовскому-Гимзе. Учитывали данные на 100 нейтрофилов, из которых рассчитывают фагоцитарную активность - процент фагоцитирующих нейтрофилов; фагоцитарное число - среднее количество

частиц, захваченных одной клеткой [8]. Методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) в сыворотке крови определяли уровень концентраций sFas-L, TRAIL, цитокинов (TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17F), иммуноглобулинов A, E, M, G (наборами фирмы Bender MedSystems, Австрия), гистамина (DRG, Германия), Nt-pro-BNP (Biomedica, Австрия). Реакцию оценивали с помощью фотометра Multiskan MS (Labsystems, Финляндия) и автоматического иммуноферментного анализатора Evolis (Bio-RAD, Германия). Содержание фенотипов лимфоцитов исследовали методом двойной пероксидазной метки с использованием моноклональных антител (ООО «Сорбент», Россия).

Результаты исследования обработаны с использованием пакета прикладных программ Statistica 6 (StatSoft, США). Тип исследования ретроспективный, выборки случайные, одномоментные. Генеральная совокупность – жители севера европейской территории России. Границы нормального распределения количественных показателей определяли при помощи критерия Шапиро–Уилка. При анализе полученных результатов использовали среднее значение и стандартное отклонение, медиану и нижний, верхний квартили. Значимость различий между группами оценивали с помощью параметрического t-критерия Стьюдента для независимых выборок и непараметрического критерия Уилкоксона. Статистическая значимость присваивалась при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Среди общей группы обследованных были выявлены лица с относительно повышенным и относительно пониженным содержанием некротизированных нейтрофилов AnV+/PI+ и апоптотических нейтрофилов AnV+/PI- крови по результатам лазерной проточной цитофлуориметрии: AnV+/PI+ $>3\%$ ($n=35$) и $<1\%$ ($n=40$), $p=0,0011$; AnV+/PI- $>8\%$ ($n=37$) и $<3\%$ ($n=36$), $p=0,0001$. Медианные значения, верхний и нижний квартиль исследуемых клеток представлены в таблице.

Установлено, что у людей с высоким уровнем некротизированных клеток ниже общее число лейкоцитов за счет сегментоядерных нейтрофилов и моноцитов. Фагоцитарная активность нейтрофилов при этом не снижается. Среди популяции нейтрофильных гранулоцитов сокращается содержание клеток с 2, 3 и 4 сегментами ядра (рис. 1). Концентрации палочкоядерных нейтрофилов и клеток с 5 и более

Содержание иммунокомпетентных клеток крови у практически здоровых северян в зависимости от содержания погибших нейтрофилов

Показатель, ×10 ⁹ кл/л	Некроз		Апоптоз	
	> 3 % (1) 4,0(3,4-4,9)**	< 1 % (2) 0,8(0,75-0,9)	>8% (3) 14,1(10,5-14,7)*	<3% (4) 1,9(1,3-2,4)
	M±m			
Лейкоциты	6,9±0,51**1-2	9,1±0,58	7,64±0,76*3-4	8,78±0,65
Нейтрофилы	3,58±0,33**1-2	5,51±0,44	4,43±0,49*3-4	5,4±0,38
Лимфоциты	2,38±0,15	2,87±0,23	2,64±0,27	2,63±0,22
Моноциты	0,26±0,04*1-2	0,42±0,04	0,24±0,04*3-4	0,36±0,05
Эозинофилы	0,21±0,04	0,25±0,04	0,26±0,04	0,23±0,04
	ME(Q1-Q3)			
AnV+/PI+	0,17(0,09-0,21)*1-2	0,04(0,03-0,05)	0,07(0,05-0,10)	0,06(0,04-0,09)
AnV+/PI-	0,28(0,16-0,46)*1-2	0,18(0,1-0,34)	0,5(0,41-0,68)**3-4	0,1(0,07-0,14)
% акт. фаго- цитов	56(47-66)	50(45-56)	55(52-58)	55(48-67)

Примечание. Статистически значимые различия: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

сегментами ядер фактически не имели различий. Известно давно, что аутолизу подвергаются преимущественно зрелые нейтрофилы, молодые клетки аутолизуются медленнее [3, 10].

Значимых различий в содержании лимфоцитов, эозинофилов и базофилов не установлено. На фоне увеличения содержания некротизированных нейтрофильных гранулоцитов статистически значимо растет и концентрация апоптотических клеток (AnV+/PI-; $p < 0,001$). В соотношении активности апоптоза и некроза нейтрофилов выявлены следующие закономерности: при повышении уровня некроза нейтрофилов >3% среднее значение соотношения составляет $2,93 \pm 0,60$, в условиях уменьшения уровня клеточного некроза <1% данное соотношение резко возрастает $7,95 \pm 1,76$.

При повышении активности некроза нейтрофилов отмечается снижение абсолютного содержания циркулирующих зрелых Т-лимфоцитов ($0,77 \pm 0,06$ до $0,62 \pm 0,04 \times 10^9$ кл/л, $p = 0,038$) за

счет Т-хелперов (с $0,69 \pm 0,06$ до $0,54 \pm 0,04 \times 10^9$ кл/л, $p = 0,023$). Практически без изменений остаются средние значения общего содержания лимфоцитов и фенотипов CD8+, CD10+, CD16+, CD23+, CD25+, CD71+, HLADR, CD95+ (рис. 2). Снижение содержания циркулирующих нейтрофилов, моноцитов и Т-хелперов на фоне повышенного уровня некротизированных нейтрофилов в крови позволяет с некоторой долей уверенности считать, что миграция лейкоцитов в ткани при этих условиях становится более активной. Вероятно, при повышенном количестве некротизированных лейкоцитов происходит увеличение миграции всех типов лейкоцитов в ткани. Однако в силу низких концентраций в крови некоторых из них (базофилов, эозинофилов, моноцитов) и преимущественного нахождения в тканях изменение уровня данных клеток на периферии менее выражено.

При повышении активности некроза нейтрофилов выше содержание на-

триуретического пептида Nt-pro-BNP соответственно $112,9(48,7-147,0)$ и $27,4(17,1-50,4)$ фмоль/мл; $p = 0,012$. Статистически значимое повышение концентрации натрийуретического пептида свидетельствует об изменении активности клеточных мембран и осмотического давления [2, 20]. Не выявлено реакций на увеличение активности некроза нейтрофилов со стороны IgM $[3,1(2,7-3,6)$ и $2,9(2,6-3,3)$ г/л, $p = 0,871$], IgG $[8,8(3,9-10,9)$ и $7,6(3,7-9,6)$ г/л, $p = 0,568$], IgA $[1,2(1,0-1,5)$ и $1,3(0,9-1,5)$ г/л, $p = 0,932$], а также гистамина $[0,96(0,47-1,27)$ и $0,91(0,61-1,42)$ нг/мл, $p = 0,579$] и внеклеточного sFas-L $[0,1(0,07-0,25)$ и $0,07(0,04-0,12)$ нг/мл, $p = 0,531$].

Цитокиновый профиль людей с уровнем гранулоцитов AnV+/PI+ более 3% характеризуется падением концентраций IL-2 с $16,3(2,4-18,2)$ до $7,8(4,2-12,7)$ пг/мл ($p = 0,016$) на фоне достаточно стабильного содержания TNF-α $[23,0(19,7-34,1)$ и $25,8(17,9-32,0)$ пг/мл], IFN-γ $[19,9(19,6-20,1)$ и $19,8(19,7-20,0)$ пг/мл], IL-4 $[3,9(2,3-11,7)$ и $5,6(2,3-7,9)$ пг/мл], IL-6 $[7,8(5,3-13,5)$ и $10,3(7,0-13,2)$ пг/мл], IL-10 $[0,34(0,05-0,38)$ и $0,98(0,09-2,0)$ пг/мл], IL-17F $[47,8(39,1-53,7)$ и $49,0(42,5-58,3)$ пг/мл], $p > 0,05$.

Увеличение концентрации IgE [с $17,3(9,4-33,3)$ до $31,1(12,5-59,9)$ МЕ/мл; $p = 0,023$] можно объяснить особенностями иммуноглобулинов этого класса. IgE является типичным секреторным иммуноглобулином, способным к быстрому перераспределению в очаг неблагополучия. IgE эффективно нейтрализует, связывает и уменьшает концентрации антигенных структур [31, 33]. Причем цитолиз с участием реагинов происходит практически мгновенно.

Увеличение активности некроза нейтрофилов у практически здоровых

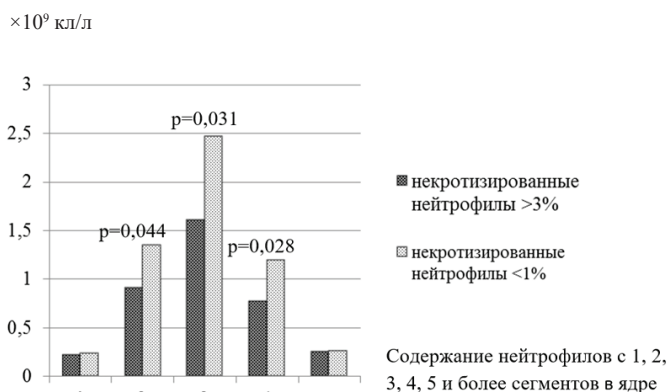


Рис.1. Нейтрограмма периферической крови практически здоровых людей в зависимости от содержания некротизированных нейтрофилов

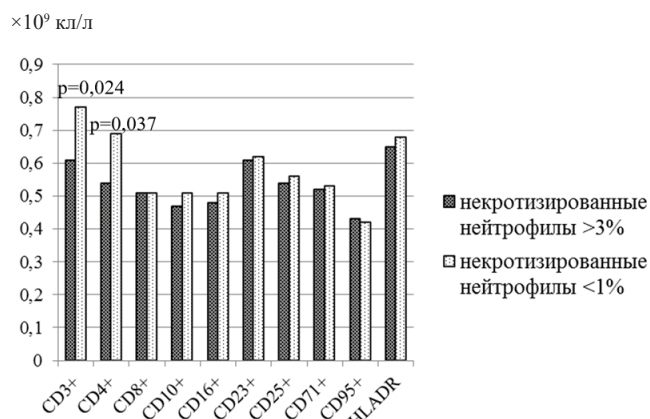


Рис.2. Содержание фенотипов лимфоцитов периферической крови у практически здоровых людей в зависимости от содержания некротизированных нейтрофилов

жителей высоких широт создает риск аутоенсибилизации, что проявляется повышенными уровнями аутоантител, в том числе к ds DNA [7, 6]. Повышение концентраций TRAIL [с 11,4(4,4-56,6) до 40,6(8,4-60,1) пг/мл, $p=0,026$] ассоциируется с активностью апоптоза.

Итак, повышение гибели полиморфноядерных нейтрофильных гранулоцитов более 3% обуславливает снижение содержания циркулирующих в периферической венозной крови нейтрофилов без снижения их фагоцитарной активности. Известно, что более 60% циркулирующих нейтрофилов составляют потенциальные фагоциты, они взаимодействуют с объектом фагоцитоза, образуют ловушки, продуцируют активные формы кислорода и подвергаются апоптозу [4, 12]. Секретирующие нейтрофилы полностью входят в циркулирующий пул, имеют проницаемые мембраны, менее активно продуцируют активные формы кислорода, практически не вовлекаются в апоптоз [1]. Аутофагия регулирует гомеостаз в эндоплазматическом ретикулууме [40]. В свою очередь, ген Toso ингибирует аутофагию и апоптоз, а IL-2 STAT5—зависимым способом подавляет формирование рецептора Toso [38]. Следовательно, снижение содержания IL-2 в условиях повышенного уровня некроза и апоптоза, когда уровень гибели нейтрофилов увеличивается более чем в 4 раза, неслучайно. Способность к внутрифагосомальной дегрануляции дает нейтрофилам возможность регулировать на аутокринном и паракринном уровнях функциональную активность очень многих иммунокомпетентных клеток, в том числе и лимфоцитов [22, 37]. Снижение содержания Т-хелперов в ситуациях повышения уровня некроза может быть результатом увеличения активности миграции и рециркуляции лимфоцитов.

Заключение. У практически здоровых людей, проживающих на Севере, в среднем общее количество некротизированных нейтрофилов составляет $1,98 \pm 2,09 \times 10^9$ кл/л, апоптотических нейтрофилов — $7,0 \pm 8,25 \times 10^9$ кл/л. При повышении активности некроза нейтрофилов $>3\%$ ($0,16 \pm 0,08 \times 10^9$ кл/л) у людей регистрируется средний уровень апоптотических нейтрофилов $0,29 \pm 0,21 \times 10^9$ кл/л, в ситуации сокращения активности некроза $<1\%$ ($0,04 \pm 0,03 \times 10^9$ кл/л) число апоптотических нейтрофилов равняется $0,28 \pm 0,38 \times 10^9$ кл/л. Активизация гибели нейтрофилов путем некроза может стать патогенетическим механизмом повреждения клеточных мем-

бран (ядерной, лизосомальных или клеточной), а также формирования Т-хелперных иммунодефицитов.

Работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований по теме лаборатории экологической иммунологии Института физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН № гос. регистрации АААА-А17-117033010124-7.

Благодарность. Авторы статьи выражают благодарность заведующей лабораторией регуляторных механизмов иммунитета ИФПА, к.б.н. Самодовой Анне Васильевне за помощь в проведении исследований по определению сывороточного Nt-pro-BNP.

Литература

1. Герасимов И.Г. Субпопуляции нейтрофилов периферической крови и возможности НСТ-теста в диагностике заболеваний новорожденных / И.Г. Герасимов // Клини. лаб. диагн. — 2011. — № 4. — С. 42-44.
2. Gerasimov I.G. Peripheral blood neutrophil subpopulation and NST test capabilities in neonatal disease diagnosis / I.G. Gerasimov // Klin. lab. diagn. — 2011. — № 4. — С. 42-44.
3. Добродеева Л.К. Взаимосвязь уровней содержания мозгового натрийуретического пептида в крови и активности иммунных реакций у людей / Л.К. Добродеева, А.В. Самодова, О.Е. Карякина // Физиология человека. — 2016. — Т. 42, № 6. — С. 106-115.
4. Dobrodeeva L.K. Relationship of blood cerebral natriuretic peptide levels and immune response activity in humans / L.K. Dobrodeeva, A.V. Samodova, O.E. Karyakina // Fiziologiya cheloveka. — 2016. — V. 42, № 6. — P. 106-115 doi: 10.7868/S0131164616050052
5. Лушников Е.Ф. Аутолиз. Морфология и механизмы развития / Е.Ф. Лушников, Н.А. Шапиро. — М.: Медицина, 1974. — 199 с.
6. Lushnikov E.F. Autolysis. Morphology and mechanisms of development / E.F. Lushnikov, N.A. Shapiro. — M.: Medicina, 1974. — 199 p.
7. Пигаревский В.Е. Зенитные лейкоциты и их свойства / В.Е. Пигаревский. — М.: Медицина, 1978. — 128 с.
8. Pigarevskij V.E. Zenith leukocytes and their properties / V.E. Pigarevskij. — M.: Medicina, 1978. — 128 p.
9. Поликар А. Элементы патологии клетки / А. Поликар, М. Бесси. — М.: Медицина, 1970. — 486 с.
10. Polikar A. Cage pathology elements / A. Polikar, M. Bessi. — M.: Medicina, 1970. — 486 p.
11. Сенькова Л.В. Физиологическая роль антинуклеарных, антифосфолипидных и каталитических аутоантител у лиц, проживающих на Севере: Автореф... дис. канд. биол. наук / Л.В. Сенькова. — Архангельск., 2005. — 19 с.
12. Sen'kova L.V. Physiological role of antinuclear, antiphospholipid and catalytic autoantibodies in individuals living in the North: Avtoref... dis. kand. biol. nauk. — Arhangel'sk., 2005. — 19 p.
13. Добродеева Л.К. Аутоантитела у практически здоровых людей / Л.К. Добродеева, Л.В. Сенькова, Г.Т. Лютфалиева [и др.] // Физиология человека. — 2006. — Т. 32, № 1. — С. 99-107.
14. Dobrodeeva L.K. Autoantibodies content in practically healthy people / L.K. Dobrodeeva, L.V. Sen'kova, G.T. Lyutfaliev et al. // Fiziologiya cheloveka. — 2006. — V. 32, № 1. — P. 99-107
15. Способ исследования поглотительной и метаболической активности нейтрофилов периферической крови методами фагоцитоза и нст-теста / Гордиенко Г.И. [и др.] // пат. 2249215 Рос. Федерация : МПК G01N 33/52 C2.
16. A method for studying the absorption and metabolic activity of peripheral blood neutrophils by phagocytosis and nst-test / Gordienko G.I. [et al.] // pat. 2249215 Rus. Federation : MPK G01N 33/52 C2
17. Тодоров Й. Клинические лабораторные исследования в педиатрии / Й. Тодоров. — София, 1968. — 1064 с.
18. Todorov Y. Clinical laboratory research in pediatrics / Y. Todorov. — Sofia, 1968 — 1064 p.
19. Эйджин Л.М. Белые тельца в крови трупа / Л.М. Эйджин // Суд. мед. эксперт. — 1928. — № 9. — С. 61-65.
20. Ejdlin L.M. White bodies in the blood of a corpse / L.M. Ejdlin // Sud. med. ekspert. — 1928. — № 9. — P. 61-65.
21. A novel TNFR1-triggered apoptosis pathway mediated by class IA PI3Ks in neutrophils / B. Geering, U. Gutzler, E. Federzoni [et al.] // Blood. — 2011. — V. 117. — P. 5953-5962.
22. Brostjan C. The role of neutrophil death in chronic inflammation and cancer / C. Brostjan, R. Oehler // Cell Death Discovery. — 2020. — V. 6(26). doi: 10.1038/s41420-020-0255-6
23. Changes in expression of membrane TNF, NF- κ B activation and neutrophil apoptosis during active and resolved inflammation / H.L. Wright, B. Chikura, R.C. Bucknall [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 2011. — V. 70. — P. 537-543.
24. Cline M.J. Production and distribution of neutrophils. The white cell / M.J. Cline. — Cambridge, MA: Harvard University Press, 1975. — P. 22-38.
25. Colotta F. Modulation of granulocyte survival and programmed cell death by cytokines and bacterial products / F. Colotta, N. Polentarutti, S. Sozzani, A. Montovani // Blood. — 1992. — V. 80. — P. 2012-2020.
26. Cross A. The dual effects of TNF alpha on neutrophil apoptosis are mediated via differential effects on expression of Mcl-1 and Bcl-1 / A. Cross, R.J. Moots, S.W. Edwards // Blood. — 2008. — V. 111. — P. 878-884.
27. Differential regulation of spontaneous and immune complex-induced neutrophil apoptosis by proinflammatory cytokines. Role of oxidants, Bax and caspase-3 / L. Ottonello, G. Frumento, N. Arduino [et al.] // J. Leukoc. Biol. — 2002. — V. 72. — P. 125-132.
28. Essential Role of MMP-12 in Fas-induced Lung Fibrosis / G. Matute-Bello, M.M. Wurfel, J.S. Lee [et al.] // Cell Mol. Biol. — 2007. — V. 37. — P. 210-221. doi:10.1165/rcmb.2006-0471OC
29. Girard D. Responsiveness of human neutrophils to IL-4: induction of cytoskeletal rearrangement, de novo protein synthesis and delay of apoptosis / D. Girard, R. Paquin, A.D. Beaulieu // Biochem. J. — 1997. — V. 325. — P. 147-153.
30. Hall C. Essential biochemistry and physiology of NT-pro-BNP / C. Hall // Eur. J. of Heart. Fail. — 2004. — V. 3. — P. 257-260.
31. Heinisch R.Y. Inflammatory cytokines predict one-year outcome of patient with acute coronary syndromes but not stable angina / R.Y. Heinisch, C.R. Zanetti, E. Cpmn // Eut. Ueart. J. — 2001. — V. 22. — P. 518.
32. Human neutrophil defensins selectively chemoattract naïve T and immature dendritic cells / D. Yang, Q. Chen, O. Chertov [et al.] // J. Leukoc. Biol. — 2000. — V. 68. — P. 945-952.
33. Human neutrophil kinetics: modeling

of stable isotope labeling data supports short blood neutrophil half-lives / J. Lahoz-Beneytez, M. Elemans, Y. Zhang [et al.] // *Blood*. – 2016. – V. 127(26). – P. 3431-3438. doi: 10.1182/blood-2016-03-700336

25. Interferon-gamma receptor 2 expression as the deciding factor in human T, B, and myeloid cell proliferation or death / P. Bernabei, E.M. Cocchia, L. Rigamonti [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* – 2001. – V. 70. – P. 950-960.

26. IL-6 and its soluble receptor orchestrate a temporal switch in the pattern of leukocyte recruitment seen during acute inflammation / S.M. Hurst, T.S. Wilkinson, R.M. McLoughlin [et al.] // *Immunity*. – 2001. – V. 14. – P. 705-714.

27. IL-10 Inhibits Apoptosis of Promyeloid Cells by Activating Insulin Receptor Substrate-2 and Phosphatidylinositol 3'-Kinase / J.-H. Zhou, S.R. Broussard, K. Strle [et al.] // *J. Immunol.* – 2001. – V. 167. – P. 4436-4442.

28. Interleukin-6 delays neutrophil apoptosis / W.L. Biffi, E.E. Moore, F.A. Moore [et al.] // *Arch. Surg.* – 1996. – V. 131. – P. 24-30.

29. Interleukin-10 stimulation of phosphatidylinositol 3-kinase and p70 S6 kinase is required for the proliferative but not the antiinflammatory effects of the cytokine / J.B. Crawley, L.M. Williams,

T. Mander [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1996. – V. 271. – P. 16357-16362.

30. Interleukin-10 counterregulates proinflammatory cytokine-induced inhibition of neutrophil apoptosis during severe sepsis / M. Keel, U. Ungeth, U. Steckholzer [et al.] // *Blood*. – 1997. – V. 90. – P. 3356-3363.

31. Interplay between IFN- γ and IL-6 signaling governs neutrophil trafficking and apoptosis during acute inflammation / R.M. McLoughlin, J. Witowski, R.L. Robson [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2003. – V. 112. – P. 598-607.

32. Kaufmann H.S Immunologic defects in an atopic population / H.S. Kaufmann, J.R. Hobbs // *Lancet*. – 1970. – V. 2. – P. 1061-1076.

33. Majno G. Cellular death and necrosis; chemical, physical and morphologic change in rat liver / G. Majno, M. La Gattuta, T.E. Thompson // *Arch. path. Anat.* – 1960. – V. 333. – P. 421-465.

34. Mitre E. Parasite antigen-driven basophils are a major source of IL-4 in humane filarial infections / E. Mitre, R.T. Taylor // *J. Immunol.* – 2004. – V. 173(4). – P. 2439-2445.

35. Promotion of Neutrophil Apoptosis by TNF- α / G. Salamone, M. Giordano, A.S. Trevni [et al.] // *J. Immunol.* – 2001. – V. 166(5). – P. 3476-3483.

36. Regulation of Neutrophil Apoptosis by Tumor Necrosis Factor-Alpha: Requirements for TNF-R55 and TNF-R75 for Induction of Apoptosis In Vitro / J. Murray, J. Barbara, S. Dunkley [et al.] // *Blood*. – 1997. – V. 90 (7). – P. 2772-2783.

37. Regulation of TNF mediated antiapoptotic signaling in human neutrophils: role of δ -PKC and ERK1/2. / L.E. Kilpatrick, S. Sun, D. Mackie et al // *J. Leukoc. Biol.* – 2006. – V. 80. – P. 1512-1521.

38. Sadallah S. Ectosomes released by human neutrophils are specialized functional units / S. Sadallah, A. Hefti // *J. Immunol.* – 1999. – V. 163. – P. 4564-4573.

39. Toso, a functional IgM receptor, is regulated by IL-2 and T cells / Y. Murakami, S. Narayanan, S. Su [et al.] // *J. Immunol.* – 2012. – V. 189(2). – P. 587-597.

40. Type I and type II interferons delay human neutrophil apoptosis via activation of STAT3 and up-regulation of cellular inhibitor of apoptosis / E. Sakamoto, F. Hato, T. Kato [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* – 2005. – V. 78. – P. 301-309.

41. Wei J. Autophagy regulates endoplasmic reticulum homeostasis and calcium mobilization in T-lymphocytes / J. Wei, P.H. Heather, L. Qi-Jiug // *J. Immunol.* – 2011. – V. 186(3). – P. 1564-1574.

Т.П. Ширяева, А.В. Грибанов, Д.М. Федотов, О.А. Румянцева

ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ ДИНАМИЧЕСКОГО КОМПОНЕНТА ПОСТУРАЛЬНОГО БАЛАНСА У ЖЕНЩИН ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

DOI 10.25789/YMJ.2020.72.07

УДК 612.766

Целью исследования являлась разработка центильных таблиц для оценки основных параметров динамических компонентов постурального баланса у женщин 60-74 лет. Обследовано 3 группы женщин в возрасте 60-64 года, 65-69 лет и 70-74 года. Представленные нормативы будут способствовать повышению информативности проведения исследований и объективности анализа полученных результатов, а также смогут помочь в оценке эффективности реализации мероприятий по поддержанию нормальной, безопасной ходьбы или предотвращению ограничений мобильности.

Ключевые слова: динамический компонент постурального баланса, женщины, пожилой возраст, центильная оценка.

The aim of the study was to develop centile tables to assess basic parameters of the dynamic components of the postural balance in women 60-74 years old. Three groups of women aged 60-64 years, 65-69 years, and 70-74 years, with a total number of 186 people, were examined. Evaluation of main indicators of the postural balance was carried out using the computer stabilometric complex "Balance Manager". The presented standards will help to increase the information content of research and objective analysis of the results obtained, as well as to evaluate the effectiveness of the implementation of measures to maintain normal, safe walk or prevention of mobility restriction.

Keywords: dynamic component of postural balance, women, elderly age, centile grade.

ШИРЯЕВА Таисия Петровна – н.с. Института возрастной физиологии РАО (г. Москва), м.н.с. Института медико-биологических исследований Северного (Арктического) федерального университета им. М.В. Ломоносова (г. Архангельск), taisia.moroz@yandex.ru; **ГРИБАНОВ Анатолий Владимирович** – д.м.н., проф., гл.н.с. Института возрастной физиологии РАО, проф. Северного (Арктического) федерального университета им. М.В. Ломоносова, a.gribanov@narfu.ru; **ФЕДОТОВ Денис Михайлович** – к.м.н., доцент Северного государственного медицинского университета (г. Архангельск), доцент Северного (Арктического) федерального университета им. М.В. Ломоносова, doctorpro@yandex.ru; **РУМЯНЦЕВА Ольга Анатольевна** – к.п.н., доцент Северного (Арктического) федерального университета им. М.В. Ломоносова, o.rumyantseva@narfu.ru.

Введение. Отечественные и международные исследования показали, что основным компонентом активного долголетия является сохранение автономности и мобильности у людей пожилого возраста. Чтобы минимизировать и предотвратить потерю независимого, автономного существования, специалисты, работающие с пожилыми людьми, должны своевременно определять уровень риска будущего снижения мобильности [2, 4, 6, 7]. Анализ ходьбы является широко используемым показателем эффективности функционирования нижних конечностей в частности и постурального баланса в целом [3, 5, 6, 9, 10].

Изменение основных параметров динамического компонента постурального баланса является наглядным индикатором сохранности динамического компонента постурального баланса, поскольку именно они наиболее чувствительны к будущим изменениям функционального состояния организма пожилых людей. Однако в современных отечественных литературных данных отсутствуют сведения о нормативах оценки основных показателей динамического компонента постурального баланса у женщин пожилого возраста [1, 8, 11-15].

Цель исследования - разработать центильные таблицы для оценки