

ВЗАИМОСВЯЗЬ ВАРИАНТОВ ИММУННОГО РЕАГИРОВАНИЯ С УРОВНЕМ КОРТИЗОЛА И АДРЕНАЛИНА ПРИ ОХЛАЖДЕНИИ

В. П. Патракеева [✉], Е. В. Контиевская

Институт физиологии природных адаптаций, Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени Н. П. Лаверова Уральского отделения Российской академии наук, Архангельск, Россия

Формирование адаптивной реакции в ответ на холодовое воздействие связано с повышением синтеза гормонов надпочечников, регулирующих функциональную и метаболическую активность иммунокомпетентных клеток. Варианты реагирования на холод могут значительно различаться даже у людей, длительное время проживающих на северных территориях. Целью работы было определить взаимосвязь фонового уровня кортизола и адреналина, а также изменения их концентрации при формировании адаптивной иммунной реакции в ответ на общее охлаждение. Обследовали 173 человека до и после кратковременного общего охлаждения. В периферической крови определены лейкограмма, уровень кортизола, адреналина и ферритина, наличие в лимфоцитах гликогена. Установлены три варианта реагирования: 1) относительно низкая фоновая концентрация кортизола и адреналина, без повышения их уровня после холодового воздействия не оказывает значимого влияния на миграционную активность лимфоцитов; 2) преимущественная активизация симпатико-адреналово-медуллярной оси связана с мобилизацией лимфоцитов в кровотоки, при снижении их гликолитической активности; 3) более высокий фоновый уровень кортизола и дальнейшее повышение его концентрации до верхней границы нормы после охлаждения связаны с активизацией гликолиза в лимфоцитах и усилением их миграции в ткани.

Ключевые слова: охлаждение, адреналин, кортизол, лимфоцит, адаптация

Финансирование: работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований по теме лаборатории экологической иммунологии Института физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН № гос. регистрации 122011300377-5.

Вклад авторов: В. П. Патракеева — планирование исследования, сбор, обработка и интерпретация данных, анализ литературы, подготовка рукописи; Е. В. Контиевская — сбор и обработка данных, анализ литературы.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом ИФПА ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН (протокол № 4 от 7 декабря 2016 г., протокол № 6 от 14 февраля 2022 г.), проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации 1975 г. (2013 г.).

✉ **Для корреспонденции:** Вероника Павловна Патракеева
пр. Никольской, д. 20, г. Архангельск, 163020, Россия; patrakeeva.veronika@yandex.ru

Статья получена: 10.05.2023 **Статья принята к печати:** 10.06.2023 **Опубликована онлайн:** 26.06.2023

DOI: 10.47183/mes.2023.020

THE RELATIONSHIP BETWEEN THE VARIANTS OF IMMUNE RESPONSE AND THE CORTISOL AND ADRENALINE LEVELS ASSOCIATED WITH COOLING

Patrakeeva VP [✉], Kontievskaya EV

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

The development of adaptive response to cold exposure is associated with the increased synthesis of the adrenal hormones involved in regulation of the immunocompetent cells' functional and metabolic activity. Even people residing permanently in the North show different variants of response to cold. The study was aimed to determine the relationship between the baseline cortisol and adrenaline levels, as well as the changes in their concentrations associated with the adaptive immune response to whole body cooling. A total of 173 individuals were assessed before and after the short-term whole body cooling. White blood cell differential, cortisol, adrenaline and ferritin levels, and the presence of glycogen in lymphocytes were determined in peripheral blood. Three variants of response were defined: 1) the relatively low baseline levels of cortisol and adrenaline together with no increase in these levels after the cold exposure have no significant effect on the lymphocyte migration activity; 2) predominant activation of the sympathetic–adrenal–medullary axis is associated with lymphocyte mobilization into the bloodstream along with the decrease in their glycolytic activity; 3) the higher baseline levels of cortisol and further increase in its concentration until it reaches the upper limit of the normal range following cooling are associated with intensification of glycolysis in lymphocytes and the increase of lymphocyte migration to the tissues.

Keywords: cooling, adrenaline, cortisol, lymphocyte, adaptation

Funding: the study was performed as part of the Program of Fundamental Scientific Research on the topic of the environmental immunology laboratory, Institute of Physiology of Natural Adaptations, N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (project № 122011300377-5).

Author contribution: Patrakeeva VP — study planning, data acquisition, processing and interpretation, literature review, manuscript writing; Kontievskaya EV — data acquisition and processing, literature review.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research, the Ural branch of RAS (protocol № 4 of 7 December 2016, protocol № 6 of 14 February 2022) and conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki (1975, rev. 2013).

✉ **Correspondence should be addressed:** Veronika P. Patrakeeva
Nikolsky prospect, 20, Arkhangelsk, 163020, Russia; patrakeeva.veronika@yandex.ru

Received: 10.05.2023 **Accepted:** 10.06.2023 **Published online:** 26.06.2023

DOI: 10.47183/mes.2023.020

Иммунная и нервная системы, взаимодействуя друг с другом, обеспечивают формирование адапционных реакций к условиям проживания. На мембране иммунокомпетентных клеток имеются рецепторы к нейротрансмиттерам, посредством которых они могут

влиять на функциональную и метаболическую активность клеток, в то же время Т-лимфоциты способны регулировать как синтез, так и деградацию нейротрансмиттеров [1, 2]. Воздействие холодового фактора приводит к изменению уровней гормонов срочной и долговременной адаптации.

Формирование адаптивных физиологических процессов реализуется в основном за счет двух систем: симпатико-адреналово-медуллярной оси и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Гормон симпатико-адреналово-медуллярной оси адреналин в норме присутствует в крови в небольших количествах, при воздействии стрессового фактора концентрация его значительно повышается, активизируя катаболические процессы. Катехоламины регулируют ряд функций лейкоцитов, включая пролиферацию и дифференцировку, митогенные ответы, литическую активность естественных киллеров и продукцию цитокинов, высокие дозы нарушают агрегацию тромбоцитов [3–6]. Стероидный гормон гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси кортизол может повышать уровень глюкозы в крови, подавлять иммунную систему, индуцируя апоптоз провоспалительных Т-клеток, подавлять выработку В-клетками антител и снижать миграцию нейтрофилов во время воспаления [7]. Кортизол снижает синтез гликогена и способствует метаболизму жиров, белков и углеводов посредством глюконеогенеза [8]. Глюконеогенез позволяет быстро реагировать на изменения потребности в АТФ. Усиление липолиза в жировых тканях под влиянием кортизола способствует высвобождению глицерина и свободных жирных кислот, которые также используются при β -окислении и в качестве источника энергии для других клеток. Эффект воздействия кортизола во многом обусловлен длительностью влияния и величиной дозы. Активация катаболических механизмов, направленных на обеспечение энергетических потребностей организма, оправдана при кратковременном стрессовом состоянии, тогда как хроническое воздействие стрессового фактора и длительное иммуносупрессорное влияние повышенных доз кортизола может привести к истощению адаптационных резервных сил организма. Степень адаптированности к специфическим природным условиям, в том числе к холодовому воздействию, различна даже у людей, постоянно проживающих на Севере. Во многом это определено фоновым уровнем активированности нейро-иммуно-эндокринной системы, а также наличием резервных возможностей, позволяющих адекватно реагировать на внешние стимулы. Цель исследования — определить взаимосвязь фонового уровня кортизола и адреналина, а также изменения их концентрации при формировании адаптивной иммунной реакции в ответ на общее охлаждение.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Изменения иммунологических, гематологических и биохимических параметров периферической венозной и капиллярной крови изучали у 173 практически здоровых человек. Критерии включения: отсутствие на период обследования острых заболеваний; неприменение закалывающих процедур; возраст от 20 до 60 лет. Забор крови проводил квалифицированный медперсонал два раза: 1) до нахождения в холодовой камере УШЗ-25Н («Ксирон холод»; Россия) в течение 5 мин при $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ и 2) сразу после нахождения в камере. Сыворотку и плазму крови отделяли центрифугированием, образцы однократно замораживали при температуре $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Исследование проводили утром с 8 до 10 ч строго натощак. Лейкограмму определяли на гематологическом анализаторе XS-1000i (Sysmex; Япония). Методом иммуноферментного анализа определяли содержание адреналина тест-наборами (IBL, Hamburg; Германия), кортизола (DBC; Канада),

ферритина (ORGENTEC Diagnostika GmbH; Германия). Оценку результатов проводили на иммуноферментном анализаторе Multiskan FC («Thermo Scientific»; Финляндия). Содержание гликогена в лимфоцитах определяли цитохимическим методом («Абрис+»; Россия) с подсчетом процента положительно реагирующих клеток на микроскопе Биомед 4 LED («Биомед»; Россия). Результаты исследования обработаны с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0» (StatSoft; США). Для описания данных использовали медиану (Me) и 25–75-й перцентили. Статистическую значимость различий определяли с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено сравнение данных в группах в зависимости от изменения уровня лимфоцитов в периферической крови после кратковременного общего охлаждения. В группе 1 ($n = 52$) содержание лимфоцитов снизилось в 1,5–2 раза с $2,1 (1,77; 2,44) \times 10^9$ до $1,69 (0,95; 2,16) \times 10^9$ кл/л ($p < 0,001$), в группе 2 ($n = 42$) повысилось с $1,49 (1,26; 1,74) \times 10^9$ до $2,22 (1,48; 2,61) \times 10^9$ кл/л ($p < 0,01$), в группе 3 ($n = 79$) не установлено достоверных изменений — $1,88 (1,46; 2,17) \times 10^9$ и $1,82 (1,46; 2,56) \times 10^9$ кл/л. Формирование адаптивной реакции, связанной со снижением числа лимфоцитов в циркуляции (группа 1), происходит на фоне относительно повышенного уровня кортизола $317,4 (283,5; 732,2)$ ммоль/л, после общего охлаждения концентрация его в данной группе повышается до верхней границы нормы, т. е. до $606,3 (281,0; 963,2)$ ммоль/л. Если в ответ на общее охлаждение содержание лимфоцитов в периферической крови повышалось (группа 2) либо не было установлено достоверных различий (группа 3), фоновое содержание кортизола было фактически в 2 раза ниже и не изменялось после холодового воздействия (рис. 1).

Глюкокортикоиды, являясь основными эффекторными молекулами гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, обеспечивают мобилизацию энергетических субстратов в кровотоке. Кортизол может изменять клеточные биоэнергетические функции путем трансактивации или трансрепрессии ядерных и митохондриальных генов-мишеней и активации цитозольных сигнальных путей, таким образом влияя на активность митохондрий. В значительной степени продукция АТФ зависит от потребления клетками кислорода через систему окислительного фосфорилирования (OXPHOS), расположенную во внутренней митохондриальной мембране [9–11]. Известно, что кратковременное воздействие кортизола индуцирует митохондриальный биогенез и ферментативную активность отдельных субъединиц OXPHOS, что приводит к более высокой митохондриальной активности, тогда как длительное воздействие высоких доз кортизола приводит к ее снижению, дисфункции системы OXPHOS, увеличению продукции активных форм кислорода и структурным аномалиям [12]. Таким образом, более высокое фоновое содержание кортизола и дальнейшее повышение его концентрации в ответ на холодовое воздействие может ассоциироваться со снижением функциональной активности митохондрий при активации гликолитической активности. С одной стороны, активизация гликолиза необходима для репрограммирования лимфоцитов, их быстрой активации. С другой стороны, согласно модели митохондриальной аллостатической нагрузки,

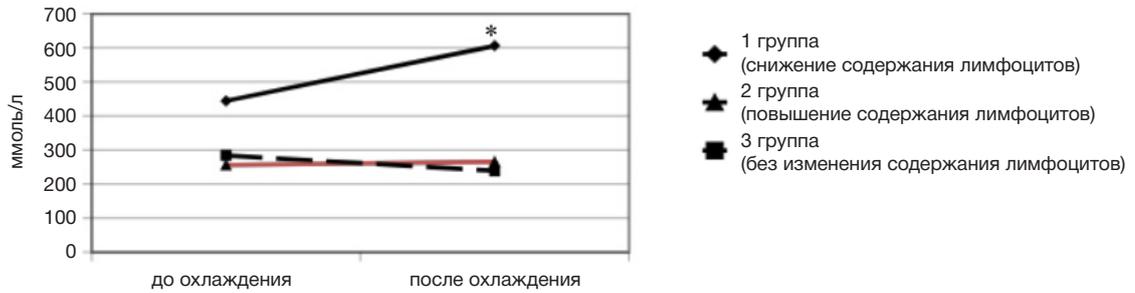


Рис. 1. Изменение содержания кортизола после общего охлаждения; * — $p < 0,01$

функционирование митохондрий может устанавливать пределы способности человека адаптироваться к внешним стрессорам, посредством чего более высокое содержание митохондрий и их функция связаны с повышенным потенциалом адаптивности и биологической устойчивости, в то время как сниженное функционирование митохондрий ограничивает адаптивную способность и открывает пути развития патологий, связанных со стрессом [13]. Нами установлено, что адаптивная реакция на охлаждение, сопровождающаяся снижением числа лимфоцитов в циркуляции на фоне длительного воздействия более высоких концентраций кортизола, ассоциируется с активизацией гликолиза и снижением гликогена в лимфоцитах с 4,01 до 2,83% ($p < 0,01$), что необходимо для эффективной выработки АТФ при активации иммунокомпетентных клеток.

Эффекторным медиатором симпатико-адреналово-медуллярной оси является адреналин. Фоновый уровень его не различался во всех трех группах и в группе 1 составил 30,7 (25,7; 43,8) нг/мл, в группе 2 — 30,0 (29,14; 44,6) нг/мл, в группе 3 — 32,5 (26,38; 39,0) нг/мл. После кратковременного общего охлаждения у обследованных лиц, для которых установлено повышение содержания лимфоцитов (группа 2), зарегистрировано значимое повышение концентрации адреналина (рис. 2). Для групп 1 и 3 не установлено достоверного изменения концентрации данного катехоламина.

Адреналин приводит к повышению активности сукцинатдегидрогеназы и ингибированию активности α -кетоглутаратдегидрогеназы в митохондриях лимфоцитов периферической крови [14], снижает окислительное фосфорилирование в митохондриях и вызывает митохондриальную дисфункцию [15, 16]. Повышение уровня адреналина в группе 2 связано с отсутствием изменения в лимфоцитах гликогена (соответственно до охлаждения — 3,6, после — 4,8%), что, вероятно, связано со способностью адреналина увеличивать более чем в 2 раза время фосфорилирования АДФ, что значительно снижает скорость синтеза АТФ.

Стресс-индуцированные изменения под воздействием адреналина и кортизола могут влиять на обмен железа.

Косвенным критерием оценки железообеспеченности является уровень ферритина. С одной стороны, это депо железа, с другой стороны — маркер острой фазы воспаления, и повышение уровня ферритина в крови может быть связано с деструкцией тканей при воспалении. Железо обеспечивает эффективную холодовую адаптацию, поддерживает энергетический баланс и термогенез [17]. Оценивая взаимосвязь уровней адреналина, кортизола и ферритина при различных вариантах реагирования на общее охлаждение, показано, что фоновое содержание ферритина в группах 1 и 2 фактически не различается, в группе 3 регистрируется наиболее низкое его содержание, которое после холодового воздействия значительно повышается в пределах нормативных значений (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Адаптацию к низким температурам обеспечивает взаимодействие иммунной и эндокринной систем. Воздействие внешних факторов по-разному влияет на организм, в зависимости от фонового состояния и способности реагировать, т. е. наличия резервных возможностей организма для формирования срочных и долгосрочных адаптационных реакций. Влияние стрессового фактора приводит к активации надпочечников, секреции адреналина и кортизола, которые могут изменять количество иммунокомпетентных клеток в кровотоке, однако результаты исследований противоречивы, есть данные как о стимулирующем, так и иммуносупрессивном эффекте, механизм такого взаимодействия до конца не ясен [18–21]. Кроме того, важным фактором в реализации адаптивных реакций на гипотермию является наличие достаточного резерва железа. Ферритин, являясь депо железа и регулируя его метаболизм, контролирует целостность и функцию митохондрий в клетках, обеспечивая энергетический и тепловой гомеостаз [22]. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что повышенная фоновая активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в ответ на общее охлаждение приводит к активации

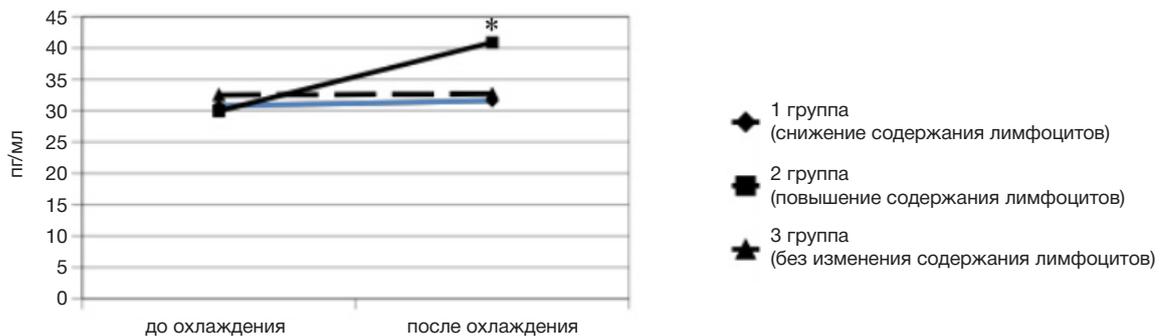


Рис. 2. Изменение концентрации адреналина после общего охлаждения; * — $p < 0,01$

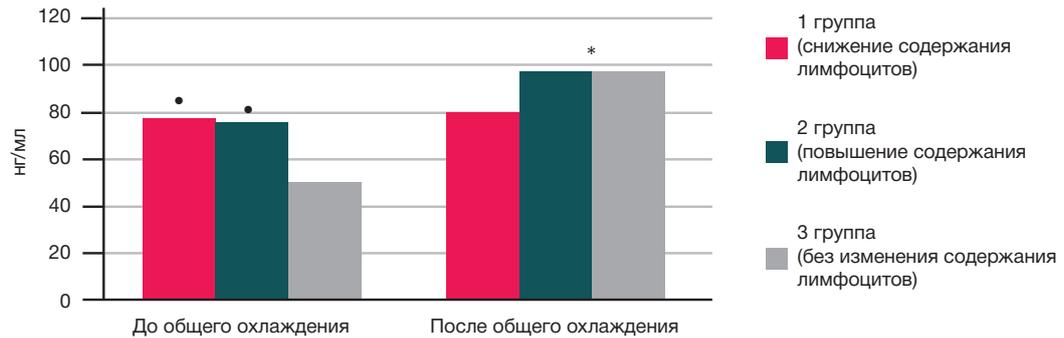


Рис. 3. Концентрация ферритина до и после общего кратковременного охлаждения. * — $p_2 < 0,01$ (статистическая значимость различий на уровне 0,01 у добровольцев из группы 3 до и после общего охлаждения); • — $p_{1-3, 2-3} < 0,01$ (статистическая значимость различий на уровне 0,01 у добровольцев до общего охлаждения между группами 1 и 3 и группами 2 и 3 соответственно)

гликолиза со снижением в циркуляции числа лимфоцитов, что может быть результатом повышения их миграции. В то же время длительное воздействие повышенных концентраций кортизола можно рассматривать как состояние хронического стресса, оказывающее влияние, аналогичное длительной антигенной стимуляции и может способствовать образованию лимфоцитов с признаками репликативного старения [23]. Повышение в циркуляции лимфоцитов после холодового воздействия при активизации симпатико-адреналово-медуллярной оси может быть опосредовано за счет усиления выхода клеток из депо либо изменения соотношения маргинального и циркулирующего пулов лимфоцитов, вызванного вазоконстрикцией. Отсутствие изменений в уровне лимфоцитов при общем охлаждении происходит без значимого изменения концентраций кортизола и адреналина, но со значительным повышением уровня ферритина. Охлаждение способствует деградации тяжелых цепей ферритина, что вызывает ферроптоз, высвобождение свободного железа, индуцирование накопления активных форм кислорода и ингибирование пути глутатион (GSH)-глутатионпероксидазы 4 (GPX4) [24, 25].

Выводы

Установлено, что вариант реагирования на общее охлаждение взаимосвязан с преимущественной активизацией симпатико-адреналовой либо гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Низкое фоновое содержание кортизола и адреналина, а также отсутствие изменения их концентрации после общего охлаждения не

связано с повышением активности гликолиза лимфоцитов, что, с одной стороны, может свидетельствовать о более стабильном состоянии организма и отсутствии стрессового влияния данной холодовой экспозиции, с другой стороны, повышение уровня ферритина может свидетельствовать о формировании воспалительных процессов. Влияние кортизола и адреналина связано с изменением уровня клеток в циркуляции, а также с их метаболической активностью. Более высокий фоновый уровень кортизола приводит к активизации гликолиза со снижением гликогена и как следствие дальнейшей интенсивной нагрузке АТФ, что необходимо для активации иммунокомпетентных клеток. На этом фоне происходит снижение числа лимфоцитов в циркуляции, что может быть связано с перераспределением функционально активных клеток в ткани для обеспечения формирования эффективной иммунной защиты. Адреналин, вероятно, за счет торможения скорости фосфорилирования АДФ, не позволяет в такой короткий срок (5 мин) обеспечить повышение уровня гликолитической активности лимфоцитов. Увеличение концентрации адреналина в ответ на холодовое воздействие связано с повышением в циркуляции лимфоцитов, так как время воздействия исключает возможность лимфопоэза, данный факт может быть объяснен перераспределением клеток из маргинального слоя в циркулирующий за счет вазоконстрикторного влияния адреналина, либо за счет выхода клеток из депо. Полученные данные дополняют знания о роли нейро-иммуно-эндокринной регуляции при формировании индивидуальной холодовой чувствительности.

Литература

- Elkhatib SK, Case AJ. Autonomic regulation of T-lymphocytes: Implications in cardiovascular disease. *Pharmacol Res.* 2019; 146: 104293.
- Репина В. П. Влияние катехоламинов на уровень иммуноглобулинов и цитокинов в крови. *Российский аллергологический журнал.* 2008; S1: 242–43.
- Matthay ZA, Fields AT, Nunez-Garcia B, Park JJ, Jones C, et al. Importance of catecholamine signaling in the development of platelet exhaustion after traumatic injury. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2022; 20 (9): 2109–18.
- Ince LM, Weber J, Scheiermann C. Control of Leukocyte Trafficking by Stress-Associated Hormones. *Front Immunol.* 2019; 9: 3143.
- Hellstrand K, Hermodsson S, Strannegard O. Evidence for a beta-adrenoceptor-mediated regulation of human natural killer cells. *J Immunol.* 1985; 134: 4095.
- Bruscoli S, Riccardi C, Ronchetti S. GILZ as a Regulator of Cell Fate and Inflammation. *Cells.* 2022; 11 (1): 122.
- Kadmiel M, Cidowski JA. Glucocorticoid receptor signaling in health and disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2013; 34 (9): 518–30.
- Kuo T, McQueen A, Chen TC, Wang JC. Regulation of Glucose Homeostasis by Glucocorticoids. *Adv Exp Med Biol.* 2015; 872: 99–126.
- Psarra AM, Sekeris CE. Glucocorticoids induce mitochondrial gene transcription in HepG2 cells: role of the mitochondrial glucocorticoid receptor. *Biochim Biophys Acta.* 2011; 1813: 1814–21.
- Picard M, Juster R, McEwen BS. Mitochondrial allostatic load puts the 'gluc' back in glucocorticoids. *Nat Rev Endocrinol.* 2014; 10: 303–10.

11. Hunter RG, Seligsohn M, Rubin TG, Griffiths BB, Ozdemir Y, Pfaff DW, Datson NA, McEwen BS. Stress and corticosteroids regulate rat hippocampal mitochondrial DNA gene expression via the glucocorticoid receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016; 113: 9099–104.
12. Du J, Wang Y, Hunter R, Wie Y, Blumenthal R, Falke C, et al. Dynamic regulation of mitochondrial function by glucocorticoids. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; 106: 3543–8.
13. Picard M, Juster R, McEwen BS. Mitochondrial allostatic load puts the 'gluc' back in glucocorticoids. *Nat Rev Endocrinol*. 2014; 10: 303–10.
14. Kondrashova M, Zakharchenko M, Khunderyakova N. Preservation of the in vivo state of mitochondrial network for ex vivo physiological study of mitochondria. *Int J Biochem Cell Biol*. 2009; 41 (10): 2036–50.
15. Belosludtseva NV, Kireeva TA, Belosludtsev KN, Khunderyakova NV, Mironova GD. Comparative Study of Functional Changes in Heart Mitochondria in Two Modes of Epinephrine Exposure Modeling Myocardial Injury in Rats. *Bull Exp Biol Med*. 2021; 171 (6): 727–31.
16. Mishra S, Chattopadhyay A, Naaz S, Ghosh AK, Das AR, Bandyopadhyay D. Oleic acid ameliorates adrenaline induced dysfunction of rat heart mitochondria by binding with adrenaline: An isothermal titration calorimetry study. *Life Sci*. 2019; 218: 96–111.
17. Blankenhaus B, Braza F, Martins R, Bastos-Amador P, González-García I, Carlos AR, et al. Ferritin regulates organismal energy balance and thermogenesis. *Molecular Metabolism*. 2019; 24: 64–79.
18. Courties G, Herisson F, Sager HB, Heidt T, Ye Y, Wei Y, et al. Ischemic stroke activates hematopoietic bone marrow stem cells. *Circ Res*. 2015; 116: 407–17.
19. Heidt T, Sager HB, Courties G, Dutta P, Iwamoto Y, Zaltsman A, et al. Chronic variable stress activates hematopoietic stem cells. *Nat Med*. 2014; 20: 754–8.
20. Dhabhar FS, Malarkey WB, Neri E, McEwen BS. Stress-induced redistribution of immune cells-From barracks to boulevards to battlefields: A tale of three hormones — Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinology*. 2012; 37 (9): 1345–68.
21. Reiske L, Schmucker S, Steuber J, Stefanski V. Glucocorticoids and Catecholamines Affect in Vitro Functionality of Porcine Blood Immune Cells. *Animals (Basel)*. 2019; 9 (8): 545.
22. Galy B, Ferring-Appel D, Sauer SW, Kaden S, Lyoumi S, Puy H, et al. Iron regulatory proteins secure mitochondrial iron sufficiency and function. *Cell Metabolism*. 2010; 12: 194–201.
23. Valenzuela HF, Effros RB. Divergent telomerase and CD28 expression patterns in human CD4 and CD8 T cells following repeated encounters with the same antigenic stimulus. *Clin Immunol*. 2002; 105: 117–25.
24. Liu J, Hu Z, Ma Q, Wang S, Liu D. Ferritin-dependent cellular autophagy pathway promotes ferroptosis in beef during cold storage. *Food Chem*. 2023; 412: 135550.
25. Dematapitiya C, Perera C, Chinthaka W, Senanayaka S, Tennakoon D, Ameer A, et al. Cold type autoimmune hemolytic anemia- a rare manifestation of infectious mononucleosis; serum ferritin as an important biomarker. *MC Infect Dis*. 2019; 19 (1): 68.

References

1. Elkhatib SK, Case AJ. Autonomic regulation of T-lymphocytes: Implications in cardiovascular disease. *Pharmacol Res*. 2019; 146: 104293.
2. Repina VP. Vliyanie katexolaminov na uroven' immunoglobulinov i citokinov v krvi. *Rossijskij allergologicheskij zhurnal*. 2008; S1: 242–43. Russian.
3. Matthay ZA, Fields AT, Nunez-Garcia B, Park JJ, Jones C, et al. Importance of catecholamine signaling in the development of platelet exhaustion after traumatic injury. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2022; 20 (9): 2109–18.
4. Ince LM, Weber J, Scheiermann C. Control of Leukocyte Trafficking by Stress-Associated Hormones. *Front Immunol*. 2019; 9: 3143.
5. Hellstrand K, Hermodsson S, Strannegard O. Evidence for a beta-adrenoceptor-mediated regulation of human natural killer cells. *J Immunol*. 1985; 134: 4095.
6. Bruscoli S, Riccardi C, Ronchetti S. GILZ as a Regulator of Cell Fate and Inflammation. *Cells*. 2022; 11 (1): 122.
7. Kadmiel M, Cidowski JA. Glucocorticoid receptor signaling in health and disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2013; 34 (9): 518–30.
8. Kuo T, McQueen A, Chen TC, Wang JC. Regulation of Glucose Homeostasis by Glucocorticoids. *Adv Exp Med Biol*. 2015; 872: 99–126.
9. Psarra AM, Sekeris CE. Glucocorticoids induce mitochondrial gene transcription in HepG2 cells: role of the mitochondrial glucocorticoid receptor. *Biochim Biophys Acta*. 2011; 1813: 1814–21.
10. Picard M, Juster R, McEwen BS. Mitochondrial allostatic load puts the 'gluc' back in glucocorticoids. *Nat Rev Endocrinol*. 2014; 10: 303–10.
11. Hunter RG, Seligsohn M, Rubin TG, Griffiths BB, Ozdemir Y, Pfaff DW, Datson NA, McEwen BS. Stress and corticosteroids regulate rat hippocampal mitochondrial DNA gene expression via the glucocorticoid receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016; 113: 9099–104.
12. Du J, Wang Y, Hunter R, Wie Y, Blumenthal R, Falke C, et al. Dynamic regulation of mitochondrial function by glucocorticoids. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; 106: 3543–8.
13. Picard M, Juster R, McEwen BS. Mitochondrial allostatic load puts the 'gluc' back in glucocorticoids. *Nat Rev Endocrinol*. 2014; 10: 303–10.
14. Kondrashova M, Zakharchenko M, Khunderyakova N. Preservation of the in vivo state of mitochondrial network for ex vivo physiological study of mitochondria. *Int J Biochem Cell Biol*. 2009; 41 (10): 2036–50.
15. Belosludtseva NV, Kireeva TA, Belosludtsev KN, Khunderyakova NV, Mironova GD. Comparative Study of Functional Changes in Heart Mitochondria in Two Modes of Epinephrine Exposure Modeling Myocardial Injury in Rats. *Bull Exp Biol Med*. 2021; 171 (6): 727–31.
16. Mishra S, Chattopadhyay A, Naaz S, Ghosh AK, Das AR, Bandyopadhyay D. Oleic acid ameliorates adrenaline induced dysfunction of rat heart mitochondria by binding with adrenaline: An isothermal titration calorimetry study. *Life Sci*. 2019; 218: 96–111.
17. Blankenhaus B, Braza F, Martins R, Bastos-Amador P, González-García I, Carlos AR, et al. Ferritin regulates organismal energy balance and thermogenesis. *Molecular Metabolism*. 2019; 24: 64–79.
18. Courties G, Herisson F, Sager HB, Heidt T, Ye Y, Wei Y, et al. Ischemic stroke activates hematopoietic bone marrow stem cells. *Circ Res*. 2015; 116: 407–17.
19. Heidt T, Sager HB, Courties G, Dutta P, Iwamoto Y, Zaltsman A, et al. Chronic variable stress activates hematopoietic stem cells. *Nat Med*. 2014; 20: 754–8.
20. Dhabhar FS, Malarkey WB, Neri E, McEwen BS. Stress-induced redistribution of immune cells-From barracks to boulevards to battlefields: A tale of three hormones — Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinology*. 2012; 37 (9): 1345–68.
21. Reiske L, Schmucker S, Steuber J, Stefanski V. Glucocorticoids and Catecholamines Affect in Vitro Functionality of Porcine Blood Immune Cells. *Animals (Basel)*. 2019; 9 (8): 545.
22. Galy B, Ferring-Appel D, Sauer SW, Kaden S, Lyoumi S, Puy H, et al. Iron regulatory proteins secure mitochondrial iron sufficiency and function. *Cell Metabolism*. 2010; 12: 194–201.
23. Valenzuela HF, Effros RB. Divergent telomerase and CD28 expression patterns in human CD4 and CD8 T cells following repeated encounters with the same antigenic stimulus. *Clin Immunol*. 2002; 105: 117–25.
24. Liu J, Hu Z, Ma Q, Wang S, Liu D. Ferritin-dependent cellular autophagy pathway promotes ferroptosis in beef during cold storage. *Food Chem*. 2023; 412: 135550.
25. Dematapitiya C, Perera C, Chinthaka W, Senanayaka S, Tennakoon D, Ameer A, et al. Cold type autoimmune hemolytic anemia- a rare manifestation of infectious mononucleosis; serum ferritin as an important biomarker. *MC Infect Dis*. 2019; 19 (1): 68.