

ВЛИЯНИЕ ФОНОВОЙ ЛИМФОПЕНИИ НА РЕАКТИВНОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНИТЕТА В ОТВЕТ НА ОБЩЕЕ ХОЛОДОВОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ

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

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

Лимфопения — состояние, при котором концентрация лимфоцитов ниже физиологической нормы. Сочетание лимфопении и длительного воздействия низких температур приводит к сокращению резервов адаптационных ресурсов, повышая риск формирования хронических воспалительных процессов и вторичных экологически обусловленных иммунодефицитов. Цель исследования — сравнить особенности реактивности иммунных показателей в ответ на общее охлаждение в зависимости от фонового уровня лимфоцитов. Проведено изучение изменения гематологических и иммунологических показателей у 203 человек до и сразу после общего охлаждения. У обследованных проводили измерение температуры лба и тыльной стороны ладони, артериального давления и частоты сердечных сокращений, лейкограмму и гемограмму. Методом иммуноферментного анализа определено содержание ферритина, лактоферрина, трансферрина, интерлейкина-6, интерлейкина-1 β и TNF α , эритропоэтина, ирисина. Уровень апоптоза и некроза лимфоцитов определяли методом проточной цитометрии двойным окрашиванием AnV/PI. Вне зависимости от фонового уровня лимфоцитов в периферической крови регистрировали однотипные реакции на общее кратковременное охлаждение со стороны сердечно-сосудистой системы, уровня ирисина и ферритина, что свидетельствует о включении механизмов терморегуляции и сохранении теплового гомеостаза. Лимфопения ассоциируется со снижением активности неспецифической защиты, в ответ на холодное воздействие не происходит изменения уровня и функциональной активности циркулирующих нейтрофильных гранулоцитов, что повышает риск хронизации инфекционных процессов в данной группе.

Ключевые слова: лимфопения, адаптация, человек, NLR, ферритин, трансферрин, лактоферрин, холод

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.

Соблюдение этических стандартов: исследование проводили с письменного согласия волонтеров, в соответствии с принципами Хельсинкской декларации 1975 г. (2013 г.). Исследование одобрено этической комиссией ИФПА ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН (протокол № 4 от 7 декабря 2016 г., протокол № 6 от 14 февраля 2022 г.).

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

Статья получена: 18.09.2023 **Статья принята к печати:** 02.02.2024 **Опубликована онлайн:** 19.03.2024

DOI: 10.47183/mes.2024.005

THE IMPACT OF BACKGROUND LYMPHOPENIA ON THE REACTIVITY OF NONSPECIFIC IMMUNITY IN RESPONSE TO TOTAL BODY COLD EXPOSURE

Patrakeeva VP [✉], Kontievskaya EV

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

Lymphopenia is a condition in which there are lower than normal counts of lymphocytes in the blood. Combination of lymphopenia and prolonged exposure to low temperatures leads to a reduction of adaptive resources, increasing risks of chronic inflammatory processes and secondary environmentally induced immunodeficiencies. The aim of the study was to compare characteristics of immune reactivity in response to cold exposure depending on background level of lymphocytes. Changes in hematologic and immunologic parameters in 203 participants before and immediately after short-term cold exposure were studied. Measurements included skin temperature (forehead, backside of palm), blood pressure, heart rate, leukogram, and hemogram. Levels of ferritin, lactoferrin, transferrin, interleukin-6, interleukin-1 β , TNF α , erythropoietin, and irisin were determined using the enzyme immunoassay method. Apoptosis and necrosis of lymphocytes were assessed by flow cytometry analysis using AnV/PI double staining assay. Regardless of the background level of lymphocytes in peripheral blood, same-type responses to short-term cold exposure were observed in cardiovascular system as well as in irisin and ferritin levels, providing an evidence of activating thermoregulation and thermal homeostasis mechanisms. Lymphopenia is associated with a decrease in activity of nonspecific defense - in response to cold exposure there were no changes in level and functional activity of circulating neutrophil granulocytes that can increase the risks of chronicization of infectious processes in this group.

Keywords: lymphopenia, adaptation, human, NLR, ferritin, transferrin, lactoferrin, cold exposure

Funding: the study was performed within 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 collection, processing and interpretation, literature review, manuscript writing; Kontievskaya EV — data collection and processing.

Compliance with ethical standards: the study was conducted with the written consent of all participants and in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki (1975, rev. 2013). 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).

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

Received: 18.09.2023 **Accepted:** 02.02.2024 **Published online:** 19.03.2024

DOI: 10.47183/mes.2024.005

Механизмы формирования лимфопении различны, включая нарушение созревания и дифференцировки лимфоцитов, угнетение их выхода из лимфоидных тканей, усиление миграции в ткани, а также гибель лимфоцитов при повышении их чувствительности к комплемент-опосредованному цитолиту, активации апоптоза и некроза. Проживание в неблагоприятных условиях Севера связано с необходимостью адаптации к воздействию низких температур, что приводит к снижению резервных возможностей организма. Холод оказывает влияние на морфофункциональное состояние тимуса, это проявляется в его гипотрофии и снижении числа лимфоцитов, повышении активности апоптоза, что в дальнейшем регистрируют как лимфопению в периферической крови [1, 2]. Холодовой стресс приводит к истощению лимфоидной ткани слизистых оболочек и нарастанию в них дегенеративных процессов, таким образом снижается эффективность защиты «входных ворот» инфекции [3, 4]. Снижение активности клеточных и гуморальных реакций у северян проявляется в большей частоте острых и хронических инфекционных заболеваний, аллергий, аутоиммунных процессов и злокачественных новообразований [5–7]. При патологическом течении лимфопения сопровождается высоким уровнем провоспалительных цитокинов IL6 и TNF α , приводящих к активации апоптоза лимфоцитов, формируя деструктивную петлю положительной обратной связи [8]. У людей, проживающих в экологически неблагоприятных регионах и экстремальных климатических условиях, часто выявляют бессимптомные лимфопении, на севере в периоды минимального светового дня частота регистрации лимфопений у взрослых людей трудоспособного возраста достигает 19,86% [9–11]. Комплекс неблагоприятных климатических факторов, оказывая стрессовое влияние на организм, нарушает нормальное функционирование иммунной системы. Длительное снижение числа функционально активных лимфоцитов, обеспечивающих формирование защитных иммунных реакций, значительно повышает риск тяжелого течения инфекционных заболеваний и перехода их в хроническую форму. В ответ на холодное воздействие наиболее быстро изменяется метаболическая активность с повышением биохимических показателей, в том числе концентрации свободных жирных кислот, С-реактивного белка, глюкозы и др. [12]. Факторы врожденного иммунитета наиболее устойчивы к влиянию общего охлаждения, в то время как для лимфоцитов глюкоза служит необходимым субстратом для повышения их энергообеспеченности и активного функционирования. Цель исследования — сравнить особенности реактивности иммунных показателей в ответ на общее охлаждение в зависимости от фонового уровня лимфоцитов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено изучение гематологических и иммунологических показателей у 203 волонтеров до и сразу после общего охлаждения в двух группах в зависимости от фонового уровня лимфоцитов периферической крови. В исследование были включены практически здоровые лица трудоспособного возраста, которые не имели на период исследования острых и обострения хронических заболеваний, а также ранее и в настоящее время не занимались закаливанием. Лица трудоспособного возраста, которые имели на период исследования острые хронические заболевания и их обострения, ранее и в настоящее время занимались закаливанием, были, соответственно, исключены. В

исследовании волонтеры находились в течение 5 мин в холодной камере (УШЗ-25Н; Россия) при $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ в хлопковой одежде под постоянным видеонаблюдением. Первая группа — с наличием фоновой лимфопении ($n = 70$, из них 59 женщин и 11 мужчин). Содержание лимфоцитов — $1,26 (1,09\text{--}1,37) \times 10^9$ кл./л. Вторая группа — с содержанием лимфоцитов в периферической крови в пределах физиологической нормы ($n = 133$, из них 94 женщины и 39 мужчин). Уровень лимфоцитов — $2,08 (1,81\text{--}2,45) \times 10^9$ кл./л ($p^{1-2} < 0,0001$). У обследованных до и сразу после общего охлаждения проводили измерение температуры лба и тыльной стороны ладони, артериального давления и частоты сердечных сокращений. Забор крови проводили с помощью квалифицированного медперсонала до и сразу после нахождения в холодной камере из локтевой вены в вакуумные пробирки Vacciutte с этилендиаминтетрауксусной кислотой для получения плазмы и проведения гематологических исследований; с активатором свертывания крови — для получения сыворотки. Сыворотку и плазму отделяли центрифугированием. Образцы однократно замораживали при температуре $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Лейкограмму и гемограмму определяли на гематологическом анализаторе XS-500i (Sysmex; Япония). Методом иммуноферментного анализа определяли содержание ферритина (ORGENTEC Diagnostika; Германия), лактоферрина (HycultBiotech; США), трансферрина (AssayPro; США), IL6, IL1 β и TNF α (Bender MedSystems; Австрия), эритропоэтина («Вектор Бест»; Россия), ирисина (BioVendor; Чехия), оценку результатов проводили на иммуноферментном анализаторе Multiskan FC (Thermo Fisher Scientific; Финляндия). Уровень апоптоза и некроза лимфоцитов определяли на проточном цитофлуориметре Epics XL (Beckman Coulter; США) методом двойного окрашивания аннексином-V (AnV) и пропидиумом йодидом (PI), с учетом не менее 5000 клеток. Оценку результатов проводили по окрашиванию клеток: живые клетки — AnV-/PI-, апоптоз — AnV+/PI-, некроз — AnV-/PI+. Результаты исследования обработаны с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft; США). Для проверки данных на нормальность распределения использовали критерий нормальности Шапиро–Уилка. Для оценки полученных данных определяли средние значения (M), стандартное отклонение (SD). При распределении, близком к нормальному, для сравнения результатов вычисляли *t*-критерий Стьюдента, различия считали значимыми при $p < 0,05$. В случае, если распределение отличалось от нормального, для описания данных использовали медиану (Me) и 25–75 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

Для обследованных лиц с лимфопенией характерно более низкое содержание нейтрофилов в периферической крови — $2,44 (1,93\text{--}2,93) \times 10^9$ кл./л, частота нейтропении составляет $38,57 \pm 2,29\%$. У лиц с физиологическим уровнем лимфоцитов концентрация нейтрофильных гранулоцитов выше — $3,02 (2,33\text{--}3,64) \times 10^9$ кл./л ($p < 0,001$), нейтропения выявляется в $15,79 \pm 1,88\%$ случаев. Низкое содержание нейтрофильных гранулоцитов ассоциируется со снижением их фагоцитарной активности. Так, процент

Таблица. Уровни железосодержащих белков в сыворотке периферической крови, $M \pm m, p < 0,01$

	Ферритин, нг/мл	Лактоферрин, нг/мл	Трансферрин, мг/дл
1-я группа (лимфопения)	43,91 (23,22 – 53,55)	394,85 (180,24–383,92)	827,35 (360,30–515,90)
2-я группа (норма)	63,90 (24,38 – 87,21)	334,71 (169,80–470,80)	473,56 (351,40–549,6)

активных фагоцитов составил в первой группе 68,53%, в то время как у практически здоровых людей — 72,25%. При оценке фонового отношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) было выявлено, что при лимфопении данный показатель выше и составил 2,11, во второй группе — 1,49. Показатель NLR — значимый биомаркер состояний, сопровождающихся системным воспалением. Известно, что повышение NLR связано с инфекциями, инсультом, инфарктом, онкологическими и аутоиммунными заболеваниями, повреждением тканей и более высоким риском заболеваемости [13–17]. В обеих группах NLR не превышает 3,0, что является нормой. Однако более высокое значение NLR в группе с лимфопенией отражает дисбаланс иммунных путей воспаления, и это можно рассматривать как критерий риска усиления системного воспаления.

Проведена оценка уровня апоптоза (AnV+/PI-) и некроза лимфоцитов (AnV-/PI+). Показано, что уровень некротизированных клеток в обеих группах значимо не различается: в 1-й группе процент лимфоцитов AnV-/PI+ составил 0,74%, во 2-й группе — 0,67%. Концентрация лимфоцитов, меченных к апоптозу, выше у лиц с нормальным их уровнем в периферической крови — 5,43%, при лимфопении процентное содержание лимфоцитов AnV+/PI- составило 3,68% ($p < 0,01$). Таким образом, лимфопения в данном случае не связана с повышением гибели клеток, а представляет собой вариант компенсаторной адаптационной реакции, и воздействие неблагоприятных факторов приводит к выходу показателей за пределы физиологической нормы.

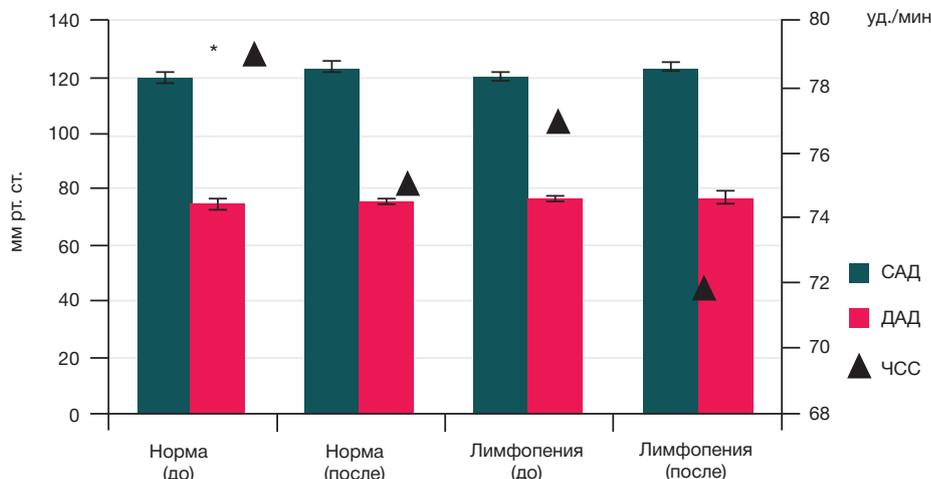
Особенность гемограммы при лимфопении — более низкая концентрация эритроцитов (соответственно 4,41 (4,08–4,73) и 4,68 (4,31–4,99) $\times 10^6$ кл./л, $p < 0,001$) и гемоглобина (соответственно 127,70 (118,00–138,00) и 137,19 (128,00–149) г/л, $p < 0,0001$) без достоверных различий средней концентрации гемоглобина в эритроцитах (340,33 (331,00–351,00) и 340,71 (332,00–349,00) г/л). Частота выявления концентрации гемоглобина менее 120 г/л в первой группе — 30,75 \pm 2,15%, во второй — 16,67 \pm 1,46%. Содержание эритроцитов менее 4 $\times 10^6$ кл./л фактически в 4 раза чаще выявляют при лимфопении (у 20,51% и

6,06% обследованных соответственно). Не установлено достоверных различий в концентрации эритропоэтина в обеих группах, при низком уровне лимфоцитов его содержание было 30,02 (13,25–35,48) мМЕ/мл, у лиц с содержанием лимфоцитов в пределах физиологической нормы — 29,68 (17,31–37,11) мМЕ/мл.

В регуляции эритропоэза, а также в адаптации к холоду важную роль играет железо, его усвоение и запас. Косвенный критерий запаса железа в организме — это ферритин. Увеличение транскрипции мРНК ферритина-N и самого белка ферритина происходит во время холодной акклиматизации [18]. Уровни данного железосодержащего белка при лимфопении находятся в пределах физиологической нормы, но имеется тенденция к более низким концентрациям, чем у лиц с нормальным содержанием лимфоцитов (таблица). Не установлено достоверных различий в концентрации лактоферрина в обеих изучаемых группах. Наличие лимфопении ассоциируется с более высоким, фактически в 2 раза, содержанием трансферрина в периферической крови. Факторами, повышающими транскрипцию гена трансферрина и, следовательно, концентрацию самого трансферрина в крови, служат гипоксия и холод. Высокое содержание трансферрина, с одной стороны, направлено на повышение снабжения тканей железом для компенсации дефицита кислорода, но с другой стороны, трансферрин способствует активации тромбина, что увеличивает риск гиперкоагуляции и, как следствие, тромбоэмболических и сердечно-сосудистых патологий [19, 20].

Концентрации цитокинов в периферической крови в обеих группах находятся в пределах физиологической нормы, достоверных различий не установлено. При наличии бессимптомной лимфопении концентрации IL6 составили 2,48 \pm 0,41 пг/мл и во 2-й группе — 3,74 \pm 0,35 пг/мл, IL1 β — 5,01 \pm 0,61 и 4,46 \pm 0,67 пг/мл, соответственно, и TNF α — 6,32 \pm 1,03 и 7,32 \pm 0,91 пг/мл, соответственно.

После общего охлаждения в обеих группах регистрируют адаптивную реакцию со стороны сердечно-сосудистой системы с тенденцией к повышению артериального давления и снижению частоты сердечных сокращений (рисунок).

Рис. Изменение артериального давления и частоты сердечных сокращений после общего кратковременного охлаждения в группах сравнения. * — $p < 0,01$

В обеих группах установлено достоверное снижение температуры лба (в первой группе (лимфопения) — с $36,6 \pm 0,06$ до $34,05 \pm 0,45^\circ\text{C}$, $p < 0,0001$; во второй группе (норма) — с $36,4 \pm 0,10$ до $33,78 \pm 0,32^\circ\text{C}$, $p < 0,0001$) и тыльной стороны ладони (в первой группе (лимфопения) — с $33,2 \pm 0,33$ до $32,4 \pm 0,24^\circ\text{C}$, $p < 0,05$; во второй группе (норма) с $33,61 \pm 0,36$ до $32,54 \pm 0,23^\circ\text{C}$, $p < 0,05$). Реакция на общее кратковременное охлаждение сопровождается повышением содержания лимфоцитов при лимфопении до $1,32 (1,13-1,48) \times 10^9$ кл./л ($p < 0,05$), без достоверного изменения их уровня в группе сравнения — $2,02 (1,76-2,35) \times 10^9$ кл./л. Со стороны нейтрофильных гранулоцитов зарегистрирована противоположная реакция. Так, при нормальном фоновом уровне лимфоцитов концентрация нейтрофилов увеличивается на 11% до $3,27 (2,57-4,01) \times 10^9$ кл./л ($p < 0,05$), а при лимфопении изменений в их содержании не установлено. В обеих группах отмечено снижение уровня ирисина (при лимфопении — с $4,25 (1,81-6,70)$ до $3,52 (1,30-5,75)$ мкг/мл; в группе сравнения — с $2,99 (1,63-7,14)$ до $2,38 (1,65-5,66)$ мкг/мл, что может свидетельствовать о включении механизмов несократительного термогенеза.

Воздействие холодого фактора связано с увеличением концентрации ферритина при лимфопении до $57,67 (41,67-65,10)$ нг/мл ($p < 0,01$), при нормальном содержании лимфоцитов до $76,46 (25,29-98,29)$ нг/мл ($p < 0,01$); содержание лактоферрина повышается только в группе обследованных без лимфопении до $498,85 (124,68-485,97)$ ($p < 0,0001$); концентрация трансферрина не изменяется в обеих группах (соответственно, в первой группе — $558,60 (421,70-940,70)$ мг/дл и во второй — $423,30 (351,40-549,60)$ мг/дл).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Адаптационные возможности организма при реагировании на воздействие факторов окружающей среды определяются уровнями реактивности и резистентности, обеспечивая в ответ формирование стресс-реакции или реакции тренированности. Известно, что наличие лимфопении — плохой прогностический признак при различных патологических состояниях и сочетание ее с необходимостью адаптации к дефициту тепла приводит к напряжению регуляторных систем и срыву адаптации [21–23]. Наличие бессимптомной лимфопении, характерной для северных территорий, сопровождается нейтропенией и более низкой активностью фагоцитарной защиты. В этиологии нейтропении у северян играет роль перераспределение лейкоцитов, увеличенный переход нейтрофильных гранулоцитов в ткани под воздействием неблагоприятных климатических факторов [24, 25]. Низкое фоновое содержание лимфоцитов в периферической крови ассоциировано с тканевой гипоксией, которая может быть следствием нарушения морфофункционального состояния эритроцитов, вызванного воздействием низких температур и окислительного стресса [26–28]. Кроме того, для людей, проживающих на Севере, характерно изменение структуры мембраны эритроцитов с увеличением ее вязкости, и, как следствие, снижением скорости диффузии газов, поступления кислорода в ткани

[29–31]. Показано, что при лимфопении показатель NLR выше, чем у лиц с нормальным уровнем лимфоцитов. Сочетание высокого NLR с недостаточностью обеспеченности кислородом — неблагоприятный признак при инфекционных воспалительных заболеваниях [32]. В ответ на холодое воздействие в обеих группах, независимо от фонового содержания лимфоцитов, регистрируют схожие физиологические реакции со стороны сердечно-сосудистой системы, что проявляется в повышении артериального давления и снижении частоты сердечных сокращений. О включении механизмов терморегуляции у обследованных свидетельствует снижение уровня ирисина, белка, участвующего в метаболизме и терморегуляции организма [33, 34]. Ирисин повышает экспрессию разобщающего белка-1 (UCP1) и приводит к несократительному термогенезу и повышению выработки тепла.

Не установлено изменение концентрации лактоферрина у лиц с фоновой лимфопенией после кратковременного общего охлаждения. Повышение концентрации данного белка связано с дегрануляцией нейтрофилов и отражает уровень их активации. Таким образом, при лимфопении в сочетании с нейтропенией и снижением функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов значительно повышается риск срыва адаптационных реакций, а систематическое воздействие холодого фактора увеличивает вероятность хронизации инфекционных процессов. Кроме того, высокий уровень трансферрина, концентрация которого сохраняется и после общего охлаждения, повышает риск гиперкоагуляции, тромбозов и сердечно-сосудистых катастроф. В обеих обследованных группах регистрируют фактически одинаковое повышение уровня ферритина (в первой группе — на 21,10% и во второй — на 19,96% соответственно), что может свидетельствовать о сохранении теплового гомеостаза, так как индукция экспрессии тяжелой цепи ферритина способствует выживанию на холоде за счет детоксикации форм железа, генерирующих активные формы кислорода [35].

ВЫВОДЫ

Фоновая бессимптомная лимфопения ассоциируется с недостаточностью кислородной обеспеченности и более высоким уровнем нейтропении. Вне зависимости от уровня лимфоцитов, в периферической крови регистрируют однотипные реакции на общее кратковременное охлаждение со стороны сердечно-сосудистой системы, уровня ирисина и ферритина, что свидетельствует о включении механизмов терморегуляции. При лимфопении в ответ на холод не установлено активизации неспецифической защиты, не происходит изменения уровня и функциональной активности циркулирующих нейтрофильных гранулоцитов, что повышает риск хронизации инфекционных процессов в данной группе. Полученные данные могут быть использованы в мониторинговых исследованиях в области экологической физиологии, разработке методов оценки риска развития дезадаптационных реакций на общее охлаждение, коррекции нарушений иммунитета у людей, проживающих на Севере.

Литература

1. Гармаева Д. К., Белолобская Д. С., Федорова А. И., Аржакова Л. И., Афанасьева О. Г. Влияние холодового стресса на морфофункциональные показатели тимуса в эксперименте. *Морфологические ведомости*. 2019; 27 (2): 19–23. DOI: 10.20340/mv-mn.19(27).02.19-23.
2. Маткина О. В. Патогенетические изменения в тимусе и селезенке неинбредных белых крыс при остром стрессе. *Пермский медицинский журнал*. 2014; 31 (1): 121–8.
3. Бузинаева М. Т. Иммуноморфологическая характеристика лимфоидной ткани гортани при воздействии низких природных температур [диссертация]. Ульяновск, 2013.
4. Девонаев О. Т. Структурно-функциональные характеристики и особенности морфогенеза лимфоидного аппарата мочевыводящих путей в норме и при воздействии холодового стресса и высокогорья [диссертация]. Новосибирск, 2007.
5. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Архангельской области в 2022 году». Архангельск, 2023.
6. Об итогах работы Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2022 году и задачах на 2023 год. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2023.
7. Красильников С. В. Анализ тенденций заболеваемости населения Архангельской области болезнями системы кровообращения как основа организации кардиохирургической помощи. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2017; 5–2 (59): 145–7. DOI: 10.23670/IRJ.2017.59.077.
8. Fathi N, Rezaei N. Lymphopenia in COVID-19: Therapeutic opportunities. *Cell Biol Int*. 2020; 44 (9): 1792–7. DOI: 10.1002/cbin.11403.
9. Добродеева Л. К. Иммунологическое районирование. Сыктывкар: КНЦ, 2004; 101 с.
10. Добродеева Л. К., Патракеева В. П. Влияние миграционных и пролиферативных процессов лимфоцитов на состояние иммунного фона человека, проживающего в условиях высоких широт. *Екатеринбург: УрО РАН*, 2018; 203 с.
11. Gubkina LV, Samodova AV, Dobrodeeva LK. Distinctive aspects of the immune status of the kola Saami and Russians living in the far North. *American Journal of Human Biology*. 2023; 23969. DOI: 10.1002/ajhb.23969.
12. Журавлева О. А., Маркин А. А., Кузичкин Д. С., Салтыкова М. М., Логинов В. И., Заболотская И. В. и др. Особенности метаболических реакций человека при экстремальном холодовом воздействии. *Физиология человека*. 2018; 44 (3): 109–15. DOI: 10.7868/S0131164618030128.
13. De Jager CP, van Wijk PT, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit Care*. 2010; 14 (5): R192. DOI: 10.1186/cc9309.
14. Kabak M, Çil B, Hocalı I. Relationship between leukocyte, neutrophil, lymphocyte, platelet counts, and neutrophil to lymphocyte ratio and polymerase chain reaction positivity. *International Immunopharmacology*. 2021; 93: 107390. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107390.
15. Sejópoles MD, Souza-Silva JP, Silva-Santos C, Paula-Duarte MM, Fontes CJF, Gomes LT. Prognostic value of neutrophil and lymphocyte counts and neutrophil/lymphocyte ratio for predicting death in patients hospitalized for COVID-19. *Heliyon*. 2023; 9 (6): e16964. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e16964.
16. Shusterman E, Prozan L, Ablin JN, Weiss-Meilik A, Adler A, Choshen G, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio trend at admission predicts adverse outcome in hospitalized respiratory syncytial virus patients. *Heliyon*. 2023; 9 (6): e16482. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e16482.
17. Mehta S, Ketkar M, Jain DK. Role of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) in predicting carcinoma prostate (CaP) in patients with lower urinary tract symptoms and raised serum prostate-specific antigen (sr.PSA). *Medical Journal Armed Forces India*. 2023. DOI: 10.1016/j.mjafi.2023.03.001.
18. Yamashita M, Ojima N, Sakamoto T. Molecular cloning and cold-inducible gene expression of ferritin H subunit isoforms in rainbow trout cells. *J Biol Chem*. 1997; 271 (43): 26908–13. DOI: 10.1074/jbc.271.43.26908.
19. Li M, Tang X, Liao Z, Shen C, Cheng R, Fang M, et al. Hypoxia and low temperature upregulate transferrin to induce hypercoagulability at high altitude. *Blood*. 2022; 140 (19): 2063–75. DOI: 10.1182/blood.2022016410.
20. Tang X, Zhang Z, Fang M, Han Y, Wang G, Wang S, et al. Transferrin plays a central role in coagulation balance by interacting with clotting factors. *Cell Res*. 2020; 30 (2): 119–32. DOI: 10.1038/s41422-019-0260-6.
21. Стрельцова Е. И., Пешкова И. В., Саматов И. Ю., Валеева В. А., Верещагин Е. И. Лимфопения как фактор, определяющий тяжесть сепсиса, как точный критерий диагностики и как объект терапии. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2020; 3: 108–25. DOI: 10.31549/2542-1174-2020-3-108-125.
22. Османова А. С., Аммиров Г. Н., Асадулаева М. Н., Шахбанов Р. К., Асадулаева З. М. Влияние лимфопении у больных covid-19 на тяжесть протекания инфекции. *Технологии живых систем*. 2022; 19 (1): 14–9. DOI: 10.18127/j20700997-202201-02.
23. Абдуллаев Р. Ю. О., Комиссарова О. Г. Изменения маркеров гематологического, биохимического и коагулологического анализов крови при новой коронавирусной инфекции covid-19. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (11): 51–5.
24. Балашова С. Н., Добродеева Л. К. Влияние нейтропении на состояние иммунного статуса у лиц, работающих на архипелаге Шпицберген. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2019; 16 (2): 71–7. DOI: 10.22138/2500-0918-2019-16-2-71-77.
25. Gubkina LV, Samodova AV, Dobrodeeva LK. Distinctive aspects of the immune status of the kola Saami and Russians living in the far North. *American Journal of Human Biology*. 2023; 23969. DOI: 10.1002/ajhb.23969.
26. Луценко М. М. Газотранспортный обмен в периферической крови при общем охлаждении организма. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2012; 44: 85–9.
27. Алексеев Р. З., Гольдерова А. С., Мамаева С. Н., Платонова В. А., Саввинова Л. Н., Афанасьева С. С. и др. Особенности морфологии эритроцитов у лиц, умерших от переохлаждения. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2018; 12 (78): 169–72. DOI: 10.23670/IRJ.2018.78.12.030.
28. Нагибович О. А., Уховский Д. М., Жекалов А. Н., Ткачук Н. А., Аржавкина Л. Г., Богданова Е. Г. и др. Механизмы гипоксии в Арктической зоне Российской Федерации. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2016; 2 (54): 202–5.
29. Куницын В. Г., Панин Л. Е., Осипова Л. П., Табиханова Л. Э., Чуркина Т. В., Розуменко А. А. Изменение структуры гемоглобина в экстремальных условиях Арктики. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2014; 2 (48): 37–9.
30. Ким Л. Б. Транспорт кислорода при адаптации человека к условиям Арктики и кардиореспираторной патологии. *Новосибирск: Наука*, 2015; 216 с.
31. Ким Л. Б. Влияние полярного стажа на кислородотransпортную функцию крови у северян различного возраста. *Арктика и Север*. 2014; 17: 150–62.
32. Ozawa T, Asakura T, Chubachi S, Namkoong H, Tanaka H, Lee K, et al. Use of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and an oxygen requirement to predict disease severity in patients with COVID-19. *Respiratory Investigation*. 2023; 61 (4): 454–9. DOI: 10.1016/j.resinv.2023.03.007.
33. Viora M, Grillo E, Corsini M, Ravelli C, Nintou E, Karligiotou E, et al. Irisin regulates thermogenesis and lipolysis in 3T3-L1 adipocytes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*. 2022; 1866 (4): 130085. DOI: 10.1016/j.bbagen.2022.130085.
34. Gheit REAE, Younis RL, El-Saka MH, Emam MN, Soliman NA, El-Sayed RM, et al. Irisin improves adiposity and exercise tolerance in a rat model of postmenopausal obesity through enhancing adipo-myocyte thermogenesis. *J Physiol Biochem*. 2022; 78 (4): 897–913. DOI: 10.1007/s13105-022-00915-3.
35. 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. DOI: 10.1016/j.molmet.2019.03.008.

36. Blankenhuis 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. DOI: 10.1016/j.molmet.2019.03.008.

References

- Garmaeva DK, Belolyubskaya DS, Fyodorova AI, Arzhakova LI, Afanasieva OG. The effect of the cold stress on morphological and functional parameters of the thymus in the experiment. *Morphological Newsletter*. 2019; 27 (2): 19–23. DOI: 10.20340/mv-mn.19(27).02.19-23. Russian.
- Matkina OV. Patogeneticheskie izmeneniya v timuse i slezenke neinbrednykh belykh krysv pri ostrom stresse. *Permskiy meditsinskiy zhurnal*. 2014; 31 (1): 121–8. Russian.
- Buzinaeva MT. Immunomorfologicheskaya kharakteristika limfoidnoy tkani gortani pri vozdeystvii nizkikh prirodnykh temperatur [dissertation]. Ul'yanovsk, 2013. Russian.
- Devonae OT. Strukturno-funktsional'nye kharakteristiki i osobennosti morfogeneza limfoidnogo apparata mochevyvodyashchikh putey v norme i pri vozdeystvii kholodovogo stressa i vysokogor'ya [dissertation]. Novosibirsk, 2007. Russian.
- Gosudarstvennyy doklad «O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Arkhangel'skoy oblasti v 2022 godu». Arkhangel'sk, 2023. Russian.
- Ob itogakh raboty Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii v 2022 godu i zadachakh na 2023 god. M.: Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii, 2023. Russian.
- Krasilnikov SV. Analysis of tendencies of population morbidity of Arkhangel'sk region as a result of diseases of blood circulation system as the basis of cardiac-surgery organization. *International Research Journal*. 2017;5–2 (59). C. 145–7. DOI: 10.23670/IRJ.2017.59.077. Russian.
- Fathi N, Rezaei N. Lymphopenia in COVID-19: Therapeutic opportunities. *Cell Biol Int*. 2020; 44 (9): 1792–7. DOI: 10.1002/cbin.11403.
- Dobrodeeva LK. Immunologicheskoe rayonirovanie. *Syktvykar: KNTs*, 2004; 101 p. Russian.
- Dobrodeeva LK, Patrakeeva VP. Vliyaniye migratsionnykh i proliferativnykh protsessov limfotsitov na sostoyaniye immunnogo fona cheloveka, prozhivayushchego v usloviyakh vysokikh shirot. Ekaterinburg: UrO RAN, 2018; 203 p. Russian.
- Gubkina LV, Samodova AV, Dobrodeeva LK. Distinctive aspects of the immune status of the kola Saami and Russians living in the far North. *American Journal of Human Biology*. 2023; 23969. DOI: 10.1002/ajhb.23969.
- Juravlyova OA, Markin AA, Kuzichkin DS, Saltukova MM, Loginov VI, Zabolotskaya IV, et al. Features of Human Metabolic Reactions under Extreme Cold Exposure. *Human Physiology*. 2018; 44 (3): 109–15. DOI: 10.7868/S0131164618030128. Russian.
- De Jager CP, van Wijk PT, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit Care*. 2010; 14 (5): R192. DOI: 10.1186/cc9309.
- Kabak M, Çil B, Hocanlı I. Relationship between leukocyte, neutrophil, lymphocyte, platelet counts, and neutrophil to lymphocyte ratio and polymerase chain reaction positivity. *International Immunopharmacology*. 2021; 93: 107390. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107390.
- Sejópales MD, Souza-Silva JP, Silva-Santos C, Paula-Duarte MM, Fontes CJF, Gomes LT. Prognostic value of neutrophil and lymphocyte counts and neutrophil/lymphocyte ratio for predicting death in patients hospitalized for COVID-19. *Heliyon*. 2023; 9 (6): e16964. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e16964.
- Shusterman E, Prozan L, Ablin JN, Weiss-Meilik A, Adler A, Choshen G, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio trend at admission predicts adverse outcome in hospitalized respiratory syncytial virus patients. *Heliyon*. 2023; 9 (6): e16482. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e16482.
- Mehta S, Ketkar M, Jain DK. Role of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) in predicting carcinoma prostate (CaP) in patients with lower urinary tract symptoms and raised serum prostate-specific antigen (sr:PSA). *Medical Journal Armed Forces India*. 2023. DOI: 10.1016/j.mjafi.2023.03.001.
- Yamashita M, Ojima N, Sakamoto T. Molecular cloning and cold-inducible gene expression of ferritin H subunit isoforms in rainbow trout cells. *J Biol Chem*. 1997; 271 (43): 26908–13. DOI: 10.1074/jbc.271.43.26908.
- Li M, Tang X, Liao Z, Shen C, Cheng R, Fang M, et al. Hypoxia and low temperature upregulate transferrin to induce hypercoagulability at high altitude. *Blood*. 2022; 140 (19): 2063–75. DOI: 10.1182/blood.2022016410.
- Tang X, Zhang Z, Fang M, Han Y, Wang G, Wang S, et al. Transferrin plays a central role in coagulation balance by interacting with clotting factors. *Cell Res*. 2020; 30 (2): 119–32. DOI: 10.1038/s41422-019-0260-6.
- Streitsova EI, Peshkova IV, Samatov IYu, Valeeva VA, Vereshchagin EI. Lymphopenia as a determinant factor of sepsis severity, as an exact diagnostic criterion, and as an object of therapy. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2020; 3: 108–25. DOI: 10.31549/2542-1174-2020-3-108-125. Russian.
- Osmanova AS, Amirov GN, Asadulayeva MN, Shakhbanov RK, Asadulayeva ZM. The effect of lymphopenia in COVID-19 patients on the severity of infection. *Journal Technologies of Living Systems*. 2022; 19 (1): 14–9. DOI: 10.18127/j20700997-202201-02. Russian.
- Abdullaev RYu, Komissarova OG. Changes in markers of hematological, biochemical and coagulological blood tests with coronavirus COVID-19 infections. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (11): 51–5. Russian.
- Balashova SN, Dobrodeeva LK. Influence of neutropenia on the state of the immune status in persons working on the Svalbard Archipelago. *Vestn Ural Med Akad Nauki*. 2019; 16 (2): 71–7. DOI: 10.22138/2500-0918-2019-16-2-71-77. Russian.
- Gubkina LV, Samodova AV, Dobrodeeva LK. Distinctive aspects of the immune status of the kola Saami and Russians living in the far North. *American Journal of Human Biology*. 2023; 23969. DOI: 10.1002/ajhb.23969.
- Lutsenko MM. Gas-transport metabolism in the peripheral blood at general cooling of the organism. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2012; 44: 85–9. Russian.
- Alekseev RZ, Golderova AS, Mamaeva SN, Platonova VA, Savinova LN, Afanasyeva SS, et al. Main features of erythrocytes morphology in persons dead of hypothermia. *International Research Journal*. 2018; 12 (78): 169–72. DOI: 10.23670/IRJ.2018.78.12.030. Russian.
- Nagibovich OA, Ukhovskiy DM, Zhekalov AN, Tkachuk NA, Arzhavkina LG, Bogdanova EG, et al. Mechanisms of hypoxia in Arctic zone of Russian Federation. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2016; 2 (54): 202–5. Russian.
- Kunitsyn VG, Panin LE, Osipova LP, Tabikhanova LE, Churkina TV, Rozumenko AA. Izmeneniye struktury gemoglobina v ekstremal'nykh usloviyakh Arktiki. *Journal of Ural Medical Academic Science*. 2014; 2 (48): 37–9. Russian.
- Kim LB. Transport kisloroda pri adaptatsii cheloveka k usloviyam Arktiki i kardiorespiratornoy patologii. Novosibirsk: Nauka, 2015; 216 p. Russian.
- Kim LB. Vliyaniye polyarnogo stazha na kislorodotransportnyuyu funktsiyu krovi u severyan razlichnogo vozrasta. *Arktika i Sever*. 2014; 17: 150–62. Russian.
- Ozawa T, Asakura T, Chubachi S, Namkoong H, Tanaka H, Lee K, et al. Use of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and an oxygen requirement to predict disease severity in patients with COVID-19. *Respiratory Investigation*. 2023; 61 (4): 454–9. DOI: 10.1016/j.resinv.2023.03.007.
- Vlora M, Grillo E, Corsini M, Ravelli C, Nintou E, Karligiotou E, et al. Irisin regulates thermogenesis and lipolysis in 3T3-L1 adipocytes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*. 2022; 1866 (4): 130085. DOI: 10.1016/j.bbagen.2022.130085.
- Gheit REAE, Younis RL, El-Saka MH, Emam MN, Soliman NA, El-

- Sayed RM, et al. Irisin improves adiposity and exercise tolerance in a rat model of postmenopausal obesity through enhancing adipo-myocyte thermogenesis. *J Physiol Biochem.* 2022; 78 (4): 897–913. DOI: 10.1007/s13105-022-00915-3.
35. 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. DOI: 10.1016/j.molmet.2019.03.008.
36. 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. DOI: 10.1016/j.molmet.2019.03.008.